

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 9 日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/082854 A1(51) 国際特許分類:  
C07D 213/75,  
413/12, 407/12, 487/08, 239/47, A61P 43/00, 35/00, 9/00,  
35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, A61K  
31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427,  
31/551, 31/506, 31/505, 31/444波研究所内 Ibaraki (JP). 尾葉石 浩 (OBAISHI, Hiroshi)  
[JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地  
3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003701

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiaki et  
al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号 銀座  
ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 25 日 (25.02.2005)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

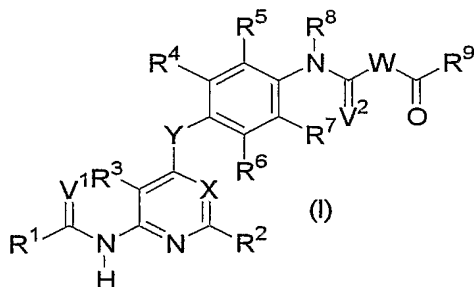
(30) 優先権データ:  
特願2004-054451 2004 年 2 月 27 日 (27.02.2004) JP  
特願 2004-370801  
2004 年 12 月 22 日 (22.12.2004) JP(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東  
京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松嶋 知広 (MAT-  
SUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つく  
ば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研  
究所内 Ibaraki (JP). 高橋 恵子 (TAKAHASHI, Keiko)  
[JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地  
3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 船坂  
勢津雄 (FUNASAKA, Setsuo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城  
県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PYRIDINE DERIVATIVE AND PYRIMIDINE DERIVATIVE (1)

(54) 発明の名称: 新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体 (1)

(57) Abstract: A compound represented by the following general  
formula, a salt thereof, or a hydrate of either. They have excel-  
lent inhibitory activity against a hepatocyte growth factor receptor  
(HGFR) and have antitumor activity, angiogenesis inhibitory ac-  
tivity, or cancer metastasis inhibitory activity. (In the formula, R<sup>1</sup>  
means C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> each means hydrogen; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>,  
R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> are the same or different and each means hydrogen,  
halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; R<sup>8</sup> means hydrogen, etc.; R<sup>9</sup> means C<sub>1-6</sub>  
alkyl, etc.; V<sup>1</sup> means oxygen, etc.; V<sup>2</sup> means oxygen or sulfur; W  
means -NH-, etc.; X means -CH=, nitrogen, etc.; and Y means  
oxygen, etc.)(57) 要約: 下記一般式で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れた肝細胞増殖因子受容  
体 (HGFR) 阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す。(式中、  
R<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基などを意味する。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子を意味する。R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、  
同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基などを意味する。R<sup>8</sup>は、水素原子などを意味す  
る。R<sup>9</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基などを意味する。V<sup>1</sup>は、酸素原子などを意味する。V<sup>2</sup>は、酸素原子または硫黄原  
子を意味する。Wは、式-NH-で表される基などを意味する。Xは、式-CH=で表される基または窒素原子など  
を意味する。Yは、酸素原子などを意味する。)

WO 2005/082854 A1

## 明細書

### 新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体（１）

#### 技術分野

本発明は、肝細胞増殖因子受容体阻害作用、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌転移抑制作用などを有する新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物に関する。

#### 背景技術

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌など種々の腫瘍において、肝細胞増殖因子受容体（Hepatocyte growth factor receptor；以下、「HGFR」と略す）の過剰発現が報告されている（非特許文献１）。これら腫瘍細胞に発現したHGFRは、恒常的に、または肝細胞増殖因子（Hepatocyte growth factor；以下、「HGF」と略す）に刺激されて、細胞内領域のチロシンキナーゼ自己リン酸化を起こすため、癌悪性化（異常増殖、浸潤または転移能亢進）に関与しているものと考えられている。

また、HGFRは、血管内皮細胞にも発現しており、HGFがHGFRを刺激し、血管内皮細胞の増殖および遊走を促進するため、腫瘍血管新生に関与することが報告されている（非特許文献２）。

さらに、HGF拮抗ペプチドであるNK4が、HGF-HGFRシグナルを遮断することにより、癌細胞の浸潤を抑制し、腫瘍血管新生を阻害することが報告されている（非特許文献３、４）。

したがって、HGFR阻害作用を有する化合物は、抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用であることが期待される。

HGFR阻害作用を有する低分子化合物を開示した文献として、特許文献１、２および３がある。しかしながら、特許文献１に記載されている化合物はインドリノン誘導体、特許文献２に記載されている化合物はキノリンおよびキナゾリン

誘導体、特許文献 3 に記載されている化合物はイミダゾール誘導体であり、これらの特許文献に記載の化合物は、本発明に係るピリジンおよびピリミジン誘導体とは明らかに構造が異なる。

一方、本発明に係る化合物に構造が類似するピリジンおよびピリミジン誘導体が、特許文献 4 に開示されている。しかしながら、特許文献 4 には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献 4 に開示された化合物の H G F R 阻害作用についても開示されていない。

特許文献 1 : 国際公開第 0 2 / 0 9 6 3 6 1 号パンフレット

特許文献 2 : 国際公開第 0 3 / 0 0 0 6 6 0 号パンフレット

特許文献 3 : 国際公開第 0 3 / 0 8 7 0 2 6 号パンフレット

特許文献 4 : 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット

非特許文献 1 : Oncology Reports, 5, 1013-1024 (1998)

非特許文献 2 : Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)

非特許文献 3 : British Journal of Cancer, 84, 864-873 (2001)

非特許文献 4 : Cancer Sci., 94, 321-327 (2003)

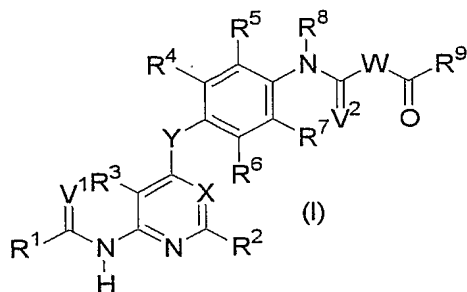
#### 発明の開示

本発明の目的は、生体内における H G F R を介した細胞の異常増殖、形態変化および運動能亢進を抑制することにより抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物を探索し見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (I) で表される新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた H G F R 阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

[ 1 ] 一般式



(式中、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

[置換基群b]

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 $-T^1-T^2-T^3$

(式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。

$T^2$ は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-C(=O)-O-$



で表される基、式 $\text{—O—C(=O)—}$ で表される基、式 $\text{—SO}_2\text{—O—}$ で表される基、式 $\text{—O—SO}_2\text{—}$ で表される基、式 $\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—}$ で表される基、式 $\text{—C(=O)—NR}^{\text{T}1}\text{—}$ で表される基、式 $\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—C(=O)—}$ で表される基、式 $\text{—SO}_2\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—}$ で表される基または式 $\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—SO}_2\text{—}$ で表される基を意味する。

5       $\text{T}^3$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{3-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$\text{R}^{\text{T}1}$ は、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基。

10      ただし、置換基群bに記載の各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

15      ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基および $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基。)で表される基を意味する。

ただし、 $\text{R}^1$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、水素原子を意味する。

20       $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、式 $\text{—CO—R}^{12}$  (式中、 $\text{R}^{12}$ は、水素原子、水酸基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

25

$R^8$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$R^9$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

$V^1$ および $V^2$ は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

$W$ は、式 $-N(R^{W3})-$  (式中、 $R^{W3}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。

$X$ は、式 $-C(R^{10})-$  (式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式 $-CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。

$Y$ は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-N(R^Y)-$  (式中、 $R^Y$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2]  $R^1$ が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

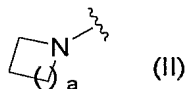
[3]  $R^1$ が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 d]

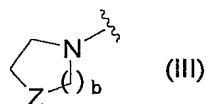
アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基。

[4]  $R^1$ が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 [5]  $R^1$ が、式



(式中、a は、1 ないし 4 の整数を意味する。) で表される基または



10 (式中、b は、1 ないし 3 の整数を意味する。Z は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^Z-$  (式中、 $R^Z$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記式 (II) および式 (III) で表される基は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

15 [6]  $R^1$ が、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基または 1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 ただし、上記各基は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。  
[置換基群 e]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジ

ニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式 $-T^4-T^5$   
 (式中、 $T^4$ は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。 $T^5$ は、 $C_{1-6}$ アル  
 キル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジ  
 ニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基  
 またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基。

ただし、置換基群eに記載の各基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ジ- $C_{1-6}$ アル  
 キルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[7]  $R^1$ が、アゼチジニン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-  
 1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基またはモルホリン  
 -4-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記各基は、下記置換基群e'から選ばれる置換基を有していてもよい  
 。

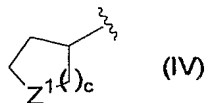
[置換基群e']

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペ  
 リジニル基およびピペラジニル基。

ただし、置換基群e'に記載の各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、  
 アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[8]  $R^1$ が、式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記[1]に記載  
 の $R^{11a}$ および $R^{11b}$ と同意義を意味する。)で表される基である[1]記載の化合物  
 もしくはその塩またはそれらの水和物。

[9]  $R^1$ が、式 $-NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキ  
 ル基を意味する。 $R^{11d}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基または式



(式中、cは、1ないし3の整数を意味する。 $Z^1$ は、酸素原子、硫黄原子、カル  
 ボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{Z1}-$  (式中、 $R^{Z1}$ は、水素原子または $C_1$

—<sub>6</sub>アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。  
 。ただし、 $R^{11d}$ は上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 [10]  $R^1$ が、式— $NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{11f}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、ピロリジン—3—イル基、ピペリジン—3—イル基、ピペリジン—4—イル基またはテトラヒドロピラン—4—イル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$ は、上記[6]に記載の置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩  
 10 またはそれらの水和物。

[11]  $R^1$ が、式— $NR^{11g}R^{11h}$  (式中、 $R^{11g}$ は、水素原子またはメチル基を意味する。 $R^{11h}$ は、 $n$ —プロピル基、 $n$ —ブチル基、ピロリジン—3—イル基、ピペリジン—3—イル基、ピペリジン—4—イル基またはテトラヒドロピラン—4—イル基を意味する。ただし、 $R^{11h}$ は、下記置換基群 e'' から選ばれる置換基  
 15 を有していてもよい。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 e'' ]

メチル基、エチル基、 $n$ —プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基。

20 ただし、置換基群 e'' に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[12]  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基である[1]～[11]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25 [13]  $R^8$ が、水素原子である[1]～[12]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[14]  $V^1$ が、酸素原子である[1]～[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[15] Xが、式 $-C(R^{10a})=$ (式中、 $R^{10a}$ は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。)で表される基である[1]～[14]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[16] Xが、窒素原子である[1]～[14]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[17] Yが、酸素原子である[1]～[16]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[18]  $V^2$ が、硫黄原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[19] Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、硫黄原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[20]  $V^2$ が、酸素原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[21] Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[22]  $R^9$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基である[1]～[21]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$ は、上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[23]  $R^9$ が、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基である[1]～[21]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R<sup>9</sup>は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[24] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

5 [25] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

[26] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

10 [27] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

[28] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[27]記載の抗腫瘍剤。

[29] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

15 [30] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、肝細胞増殖因子受容体阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

[31] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

20 [32] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、腫瘍を予防または治療する方法。

[33] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[32]記載の方法。

25 [34] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、癌転移を予防または治療する方法。

[35] 肝細胞増殖因子受容体阻害剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくは

その塩またはそれらの水和物の使用。

[36] 血管新生阻害剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[37] 抗腫瘍剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[38] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[37]記載の使用および

[39] 癌転移抑制剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

を提供する。

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義等を示して、本発明を詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては一方に限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物（いわゆる代謝物）、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物（いわゆるプロドラッグ）も本発明の特許請求の範囲に包含される。

「塩」とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基と



の塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基（n-プロピル基）、2-プロピル基（i-プロピル基）、2-メチルー1-プロピル基（i-ブチル基）、2-メチルー2-プロピル基（t-ブチル基）、1-ブチル基（n-ブチル基）、2-ブチル基（s-ブチル基）、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-ペンチル基、2-メチルー

2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-  
メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-  
ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基  
、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、2,3-ジメチ  
ル-2-ブチル基などがあげられる。

「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直  
鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニ  
ル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-  
ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直  
鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、2-プロペニル基  
（アリル基）、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基な  
どがあげられる。

「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直  
鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-  
プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチ  
ニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直  
鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、2-プロピニル基  
、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられ  
る。

「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに任意の  
水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基  
、1,2-エチレン基、1,1-エチレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチ  
レン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし10個の単環または二環

の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基 (ノルボルニル基)、ビスクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル基、ビスクロ[4. 3. 0]ノニル基、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル基、ビスクロ[4. 4. 0]デシル基 (デカリル基)、ビスクロ[3. 3. 2]デシル基などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数が6ないし10個の芳香族の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基などがあげられる。

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10個であり、環を構成する原子中に1ないし5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基など

があげられる。

「5～10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

(1) 環を構成する原子の数が3ないし10個であり、

(2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、

(3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、

(4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、

(5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が4ないし10個であり、  
(2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、  
(3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、  
(4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、

(5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルメチル基（ノルボルニルメチル基）、ビスクロ[4.4.0]デシルメチル基（デカリルメチル基）などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」で置換した基を意味し、具体

例としては、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、フラザニルメチル基、チアジアゾリルメチル基、オキサジアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピラジニルメチル基、ピリダジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、トリアジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、フラザニルエチル基、チアジアゾリルエチル基、オキサジアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピラジニルエチル基、ピリダジニルエチル基、ピリミジニルエチル基、トリアジニルエチル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基」の好適な例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジニルエチル基をあげることができる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」で

置換した基を意味し、具体例としては、アジリジニルメチル基、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、アゾカニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、ジアゾカニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルメチル基、オキシラニルメチル基、オキセタニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、ジオキサニルメチル基、テトラヒドロチエニルメチル基、テトラヒドロチオピラニルメチル基、オキサゾリジニルメチル基、チアゾリジニルメチル基、アジリジニルエチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、アゾカニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、ジアゾカニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルエチル基、オキシラニルエチル基、オキセタニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基、テトラヒドロピラニルエチル基、ジオキサニルエチル基、テトラヒドロチエニルエチル基、テトラヒドロチオピラニルエチル基、オキサゾリジニルエチル基、チアゾリジニルエチル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」の好適な例としては、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基をあげることができる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基（*n*-プロポキシ基）、2-プロポキシ基（*i*-プロポキシ基）、2-メチルー1-プロポキシ基（*i*-ブトキシ基）、2-メチルー2-プロポキシ基

(*t*-ブトキシ基)、1-ブトキシ基 (*n*-ブトキシ基)、2-ブトキシ基 (*s*-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブトキシ基、3-メチル-1-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブトキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。

「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (*n*-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (*i*-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基 (*i*-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基 (*t*-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (*n*-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基 (*s*-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-



1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルケニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、2-プロペニルオキシ基（アリルオキシ基）、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルケニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、具体例としては、2-プロペニルチオ基（アリルチオ基）、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、ペンテニルチオ基、ヘキセニルチオ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルキニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルキニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基などがあげられる。

「C<sub>3-10</sub>シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基」とは、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基などがあげられる。

- 5 「C<sub>6-10</sub>アリールチオ基」とは、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基などがあげられる。

- 10 「5～10員ヘテロアリールオキシ基」とは、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソオキサゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、チアジアゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、トリアジニルオキシ基などがあげられる。

- 15 「5～10員ヘテロアリールチオ基」とは、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルチオ基、チエニルチオ基、ピロリルチオ基、イミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、チアゾリルチオ基、ピラゾリルチオ基、オキサゾリルチオ基、イソオキサゾリルチオ基、イソチアゾリルチオ基、フラザニルチオ基、チアジアゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基、ピリジルチオ基、ピラジニルチオ基、ピリダジニルチオ基、ピリミジニルチオ基、トリアジニルチオ基などがあげられる。

- 20 「4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、アゼ

パニルオキシ基、アゾカニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、ジアゼパニルオキシ基、ジアゾカニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基などがあげられる。

「4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基」とは、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルチオ基、ピロリジニルチオ基、ピペリジニルチオ基、アゼパニルチオ基、アゾカニルチオ基、ピペラジニルチオ基、ジアゼパニルチオ基、ジアゾカニルチオ基、オキセタニルチオ基、テトラヒドロフリルチオ基、テトラヒドロピラニルチオ基、テトラヒドロチエニルチオ基、テトラヒドロチオピラニルチオ基などがあげられる。

「モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基（n-プロピルアミノ基）、2-プロピルアミノ基（i-プロピルアミノ基）、2-メチル-1-プロピルアミノ基（i-ブチルアミノ基）、2-メチル-2-プロピルアミノ基（t-ブチルアミノ基）、1-ブチルアミノ基（n-ブチルアミノ基）、2-ブチルアミノ基（s-ブチルアミノ基）、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2, 3-

ジメチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげられる。

5 「モノ- $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基などがあげられる。

10 「モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基などがあげられる。

15 「モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、テトラゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、フラザニルアミノ基、チアジアゾリルアミノ基、オキサジアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピラジニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、トリアジニルアミノ基などがあげられる。

20 「モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基」の好適な例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基をあげることができる。

「モノー４～１０員非芳香族ヘテロ環アミノ基」とは、アミノ基中の１個の水素原子を、上記定義「４～１０員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アゼチジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、アゾカニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、ジアゾカニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、１，１－ジオキソチオモルホリニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基、テトラヒドロチエニルアミノ基、テトラヒドロチオピラニルアミノ基などがあげられる。

「モノー４～１０員非芳香族ヘテロ環アミノ基」の好適な例としては、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基をあげることができる。

「ジ－ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の２個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、 $N,N$ －ジメチルアミノ基、 $N,N$ －ジエチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $n$ －プロピルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $i$ －プロピルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $n$ －ブチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $i$ －ブチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $s$ －ブチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $t$ －ブチルアミノ基、 $N$ －エチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $n$ －プロピル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $i$ －プロピル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $n$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $i$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $s$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $t$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基などがあげられる。

以下に、上記一般式（Ⅰ）で示される、本発明に係る化合物における各置換基について説明する。

[ $R^1$ の意義]

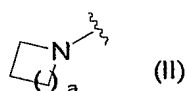
$R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$

シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。）

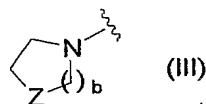
ただし、 $R^1$ は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^1$ の好適な例としては、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記の $R^{11a}$ および $R^{11b}$ と同意義を意味する。）で表される基があげられる（ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

$R^1$ のより好適な例としては、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、式

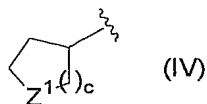


（式中、a は、1 ないし 4 の整数を意味する。）で表される基、式



（式中、b は、1 ないし 3 の整数を意味する。Z は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^Z-$ （式中、 $R^Z$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基（ただし、上記式 (II) および式 (III) で表される基は、下記置換基群 a または下記置換基

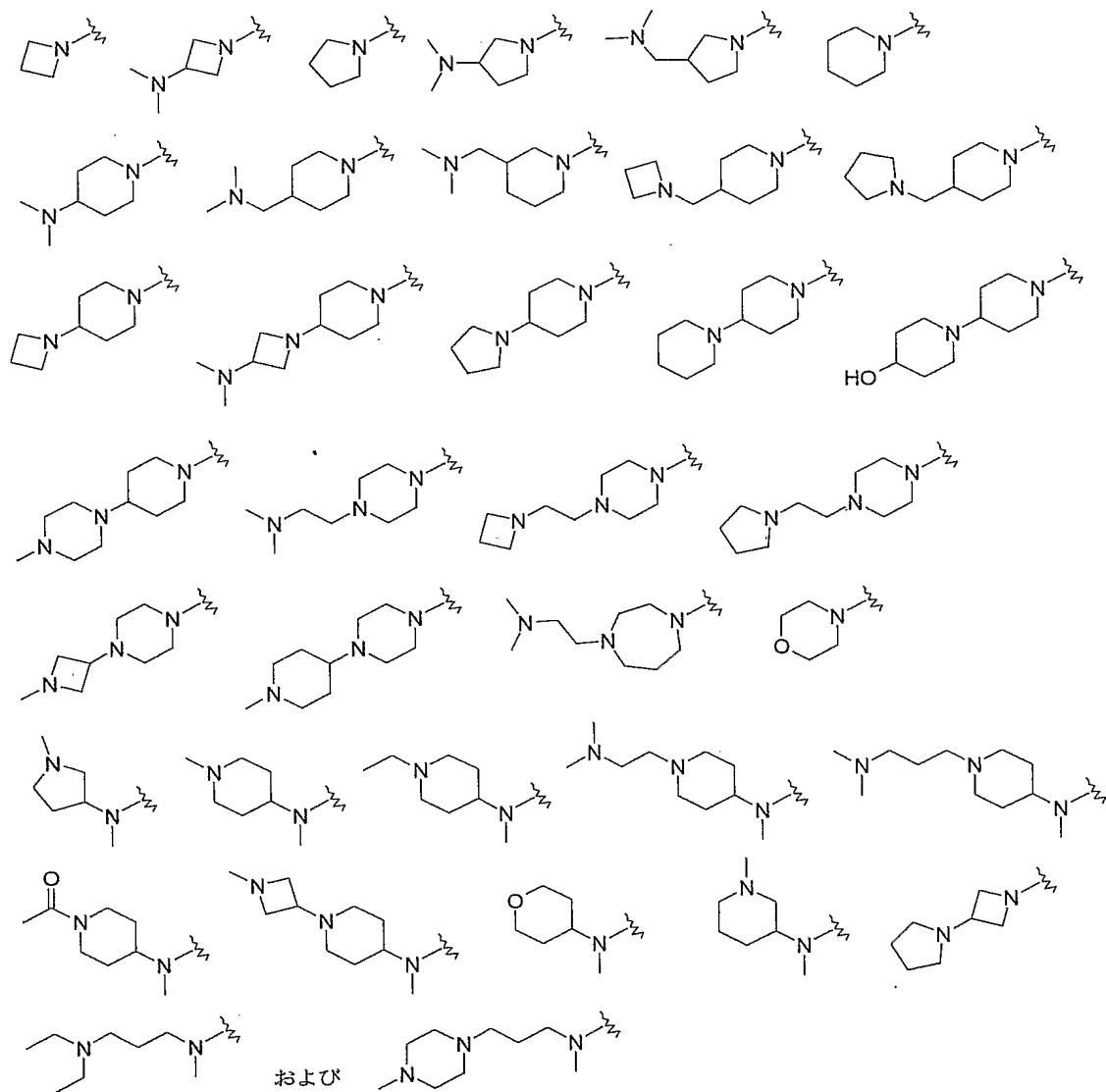
群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) または式  $-NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11d}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基または式



- 5 (式中、 $c$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^{Z1}-$  (式中、 $R^{Z1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$  は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。
- 10  $R^1$  のさらに好適な例としては、 $C_{1-6}$  アルキル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基または式  $-NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11f}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、
- 15 ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$  は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基 (ただし、上記各基は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。) があげられる。
- 20  $R^1$  の特に好適な例としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基 (ただし、上記各基は、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよい。) または式  $-NR^{11g}R^{11h}$  (式中、 $R^{11g}$  は、水素原子またはメチル基を意味する。 $R^{11h}$  は、 $n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、ピロリ
- 25 ジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテト

ラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、R<sup>11h</sup>は、下記置換基群e'から選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基があげられる。

$R^1$  の最も好適な例としては、式



5      で表される基から選ばれるいずれか 1 の基があげられる。

[置換基群  $a$  の意義]

置換基群 a は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基からなる群を意味する。



## [置換基群 b の意義]

置換基群 b は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{3-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式  $-T^1-T^2-T^3$  (式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式  $-C(=O)-O-$  で表される基、式  $-O-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-O-$  で表される基、式  $-O-SO_2-$  で表される基、式  $-NR^{T^1}-$  で表される基、式  $-C(=O)-NR^{T^1}-$  で表される基、式  $-NR^{T^1}-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-NR^{T^1}-$  で表される基または式  $-NR^{T^1}-SO_2-$  で表される基を意味する。

$T^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T^1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

## [置換基群 c の意義]

置換基群 c は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員

非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキルチオ基からなる群を意味する。

[置換基群 d の意義]

5 置換基群 d は、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基からなる群を意味する。

[置換基群 e の意義]

10 置換基群 e は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式- $T^4-T^5$  (式中、 $T^4$ は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。

15  $T^5$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。) で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 e に記載の各基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[置換基群 e' の意義]

20 置換基群 e' は、メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

ただし、置換基群 e' に記載の各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[置換基群 e'' の意義]

25 置換基群 e'' は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

ただし、置換基群 e'' に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の意義]

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子を意味する。

5 [R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の意義]

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、式-CO-R<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。）で表される基を意味する。

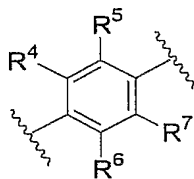
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基またはトリフルオロメチル基があげられる。

15 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のより好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基があげられる。

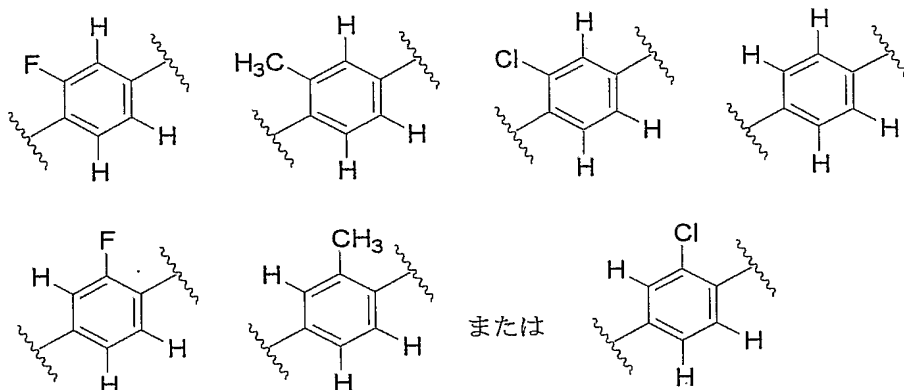
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のさらに好適な例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基があげられる。

20 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、1) 全て水素原子である場合、2) 全て水素原子以外の置換基である場合、3) 水素原子または水素原子以外の置換基である場合のいずれでもよいが、好適にはR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のうち、2ないし4個が水素原子である。

なお、式



で表される基の好適な例としては、式



で表される基があげられる。

[ $R^8$ の意義]

5  $R^8$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$R^8$ の好適な例としては、水素原子があげられる。

[ $R^9$ の意義]

10  $R^9$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

15 ただし、 $R^9$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[ $V^1$ の意義]

$V^1$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

$V^1$ の好適な例としては、酸素原子があげられる。

20 [ $V^2$ の意義]

$V^2$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

[Wの意義]

Wは、式 $-N(R^{W3})-$ （式中、 $R^{W3}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

5 Wの好適な例としては、式 $-NH-$ で表される基があげられる。

上記Wおよび $V^2$ の組み合わせとして、好ましくは、

1) Wが、式 $-N(R^{W3})-$ （式中、 $R^{W3}$ は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつ $V^2$ が、硫黄原子である組み合わせ、

2) Wが、式 $-N(R^{W3})-$ （式中、 $R^{W3}$ は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である組み合わせであり、  
10 より好ましくは、

1) Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、硫黄原子である組み合わせ、

2) Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である組み合わせである。  
15

$R^9$ の好適な例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから  
20 選ばれる置換基を有していてもよい。）。

$R^9$ のより好適な例としては、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

$R^9$ のさらに好適な例としては、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または  
25  $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、下記置換基群fから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

## [置換基群 f]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基。

$R^9$ の特に好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、ノルボルナン-2-イルメチル基、ベンジル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

## [Xの意義]

Xは、式 $-C(R^{10})=$ （式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式 $-CO-R^{12}$ （式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基または窒素原子を意味する。

Xの好適な例としては、式 $-C(R^{10a})=$ （式中、 $R^{10a}$ は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。）で表される基または窒素原子があげられる。

Xのより好適な例としては、式 $-CH=$ で表される基または窒素原子があげられる。

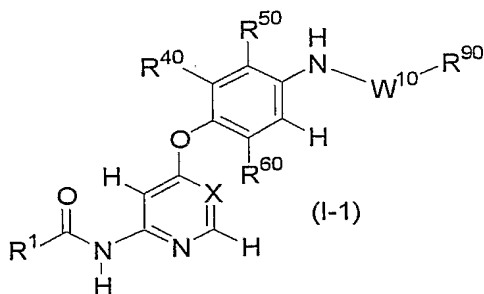
## [Yの意義]

Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-N(R^Y)$ （式中、 $R^Y$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

Yの好適な例としては、酸素原子または式 $-NH-$ で表される基があげられる。

Yのより好適な例としては、酸素原子があげられる。

一般式(I)で示される、本発明に係る化合物として、好ましくは下記式(I-1)で表される化合物をあげることができる。

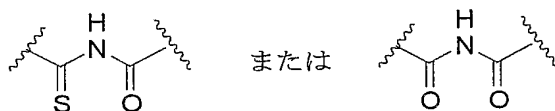


R<sup>1</sup>およびXは、上記一般式 (I) における R<sup>1</sup>およびXの各意義と同一である

。

[W<sup>10</sup>の意義]

5        W<sup>10</sup>は、式



(式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、R<sup>90</sup>と結合する。  
。) で表される基を意味する。

[R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>の意義]

10        R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>の好適な例としては、R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>が、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、

15        R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>のより好適な例としては、R<sup>40</sup>およびR<sup>50</sup>が水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、R<sup>60</sup>が水素原子である。

[R<sup>90</sup>の意義]

20        R<sup>90</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基または5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。ただし、R<sup>90</sup>は、下記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい

。

[置換基群 f]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基。

$R^{90}$ の好適な例としては、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^{90}$ は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

$R^{90}$ のより好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、ノルボルナン-2-イルメチル基、ベンジル基があげられる（ただし、 $R^{90}$ は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

一般式 (I) における好ましい化合物として、当該化合物における上記 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $V^1$ 、 $V^2$ 、W、XおよびYの各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

一般式 (I-1) における好ましい化合物として、当該化合物における上記 $R^1$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{50}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{90}$ 、 $W^{10}$ およびXの各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

一般式 (I) または一般式 (I-1) における好ましい化合物として、具体的には、実施例 3、実施例 13、実施例 22、実施例 28、実施例 38、実施例 39、実施例 52、実施例 100、実施例 170、実施例 172、実施例 174、実施例 178、実施例 179、実施例 180、実施例 181、実施例 182、実施例 183、実施例 184、実施例 185、実施例 188、実施例 189、実施例 190、実施例 191、実施例 192、実施例 193、実施例 194、実施例 195、実施例 196、実施例 201、実施例 208、実施例 209、実施例 219、実施例 221、実施例 223、実施例 224、実施例 225、実施例 245、実施例 246、実施例 250、実施例 254、実施例 258、実施例 261、実施例 281、実施例 285、実施例 288、実施例 289、実施例 290、実施例 301、実施例



309、実施例311、実施例312、実施例314、実施例322、実施例326、実施例327、実施例329、実施例330、実施例331、実施例334、実施例335、実施例337、実施例339、実施例340、実施例341、実施例342、実施例343、実施例344、実施例345、実施例346、実施例347、実施例349、実施例353、実施例354、実施例362、実施例364、実施例373、実施例376、実施例377、実施例381、実施例383、実施例387、実施例389、実施例390、実施例391、実施例392、実施例393、実施例394、実施例395、実施例396、実施例397および実施例398に記載の化合物をあげることができる。

なお、「置換基群から選ばれる置換基を有していてもよい」とは、置換基群に記載された置換基から任意に選択される1ないし3個の置換基を有していてもよいことを意味する。

本発明に係る化合物は、HGF Rチロシンキナーゼ阻害作用を有し（薬理試験例1および3）、HGF R活性化に基づくヒト癌細胞の増殖を阻害することにより（薬理試験例2）、生体内において腫瘍増殖抑制作用を示す（薬理試験例5）。また、本発明に係る化合物は、ヒト癌細胞の遊走を阻害する（薬理試験例4）。さらに本発明に係る化合物は、HGF-HGF Rシグナルを介した血管内皮細胞の増殖および管腔形成を阻害する（薬理試験例6および7）。

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌および血液癌などにおいて、HGF Rの過剰発現と癌悪性化（異常増殖、浸潤および転移能亢進）の関与が報告されている（Cancer Research, 54, 5775-5778 (1994)、Biochemical and Biophysical Research Communication, 189, 227-232 (1992)、Oncogene, 7, 181-185 (1992)、Cancer, 82, 1513-1520 (1998)、J. Urology, 154, 293-298 (1995)、Oncology, 53, 392-397 (1996)、Oncogene, 14, 2343-2350 (1999)、Cancer Research, 57, 5391-5398 (1997)、Pathology Oncology Research, 5, 187-191 (1999)、Clinical Cancer Research, 9, 181-187 (2003)）。

また、血管内皮細胞上のHGF R活性化により、腫瘍血管新生が促進されることが報告されている (Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995))。

したがって、優れたHGF R阻害作用を有する、本発明に係る化合物は、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

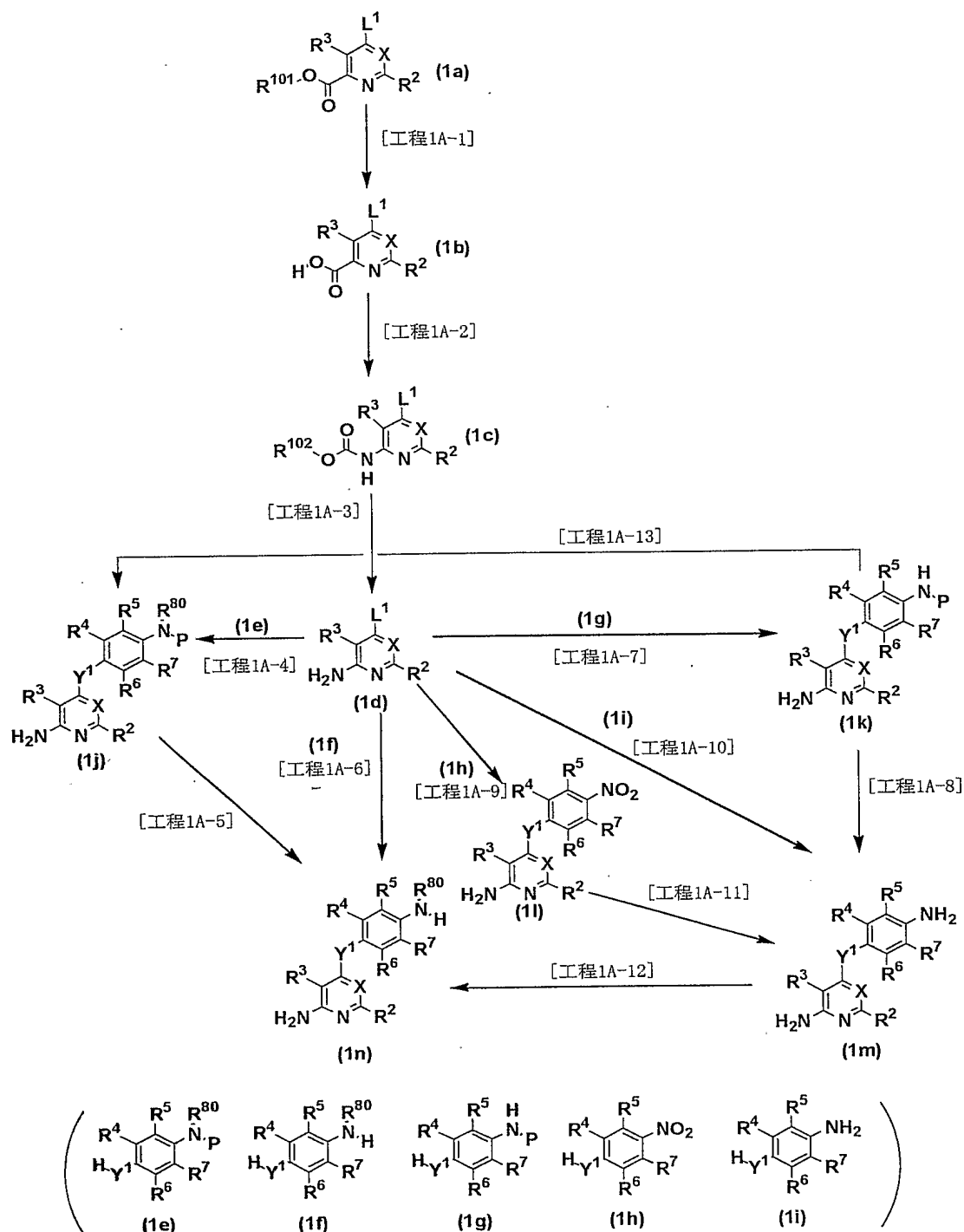
発明を実施するための最良の形態

[一般製造方法]

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。ただし、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

[製造方法1] 中間体(1m) および(1n) の製造方法

[製造方法1-A] 2-アミノピリジンまたは6-アミノピリミジン誘導体とフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する中間体(1m) および(1n) の製造方法



(式中、 $Y^1$ は、酸素原子、硫黄原子または式 $-\text{N}(\text{R}^{Y1})-$ (式中、 $\text{R}^{Y1}$ は、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)を意味する。 $L^1$ は、脱離基を意味する。 $\text{R}^{101}$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基またはベンジル基を意味する。 $\text{R}^{102}$ は、 $\text{C}_1$

—<sub>6</sub>アルキル基、ベンジル基または2—(トリメチルシリル)エチル基を意味する。  
R<sup>80</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。Pは、アミノ基の保護基を意味する。  
その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(1a)としては、例えば4-ニトロピコリン酸エステル、4-クロロ  
5 ピコリン酸エステル、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルなどがあ  
げられる。4-ニトロピコリン酸エステルおよび4-クロロピコリン酸エステル  
は、市販の4-ニトロピコリン酸および4-クロロピコリン酸のエステル化反応  
によって得ることができる(製造例111参照)。6-クロロピリミジン-4-カ  
10 ルボン酸エステルのうち、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルエステ  
ルは、Ukr. Khim. Zh., 1982, Vol. 48, p. 67に記載され  
ている(CAS No. 6627-22-1)。また、6-クロロピリミジン-4  
-カルボン酸エステルは、J. Heterocycl. Chem., 1, 130 (1964)に記載の方法に準じて製造することもできる。

化合物(1d)としては、例えば2-アミノ-4-クロロピリジン、4-アミ  
15 ノ-6-クロロピリミジンなどの市販品があげられる。また、化合物(1d)は  
、化合物(1a)を出発原料として、以下の<工程1A-1>、<工程1A-2  
>および<工程1A-3>を経由して製造することもできる。

化合物(1f)としては、例えばp-メチルアミノフェノール スルフェート  
、N-メチル-1, 4-フェニレンジアミン ジヒドロクロリドなどの市販品が  
20 あげられる。

化合物(1e)は、化合物(1f)の式R<sup>80</sup>NH-で表される基を保護するこ  
とにより得ることができる。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。  
例えば、化合物(1f)とエチル クロロホルメート、メチル クロロホルメ  
ート、ベンジル クロロホルメート、ジ-tert-ブチル ジカーボネートまたは無  
25 水トリフルオロ酢酸などとの反応により、化合物(1e)を得ることができる。

化合物(1g)としては、例えばアセトアミノフェン、N-(ヒドロキシフェ

ニル) ホルムアミド、4-(N-*t*-ブトキシカルボニルアミノ) フェノール、4-トリフルオロアセトアミドフェノール、4-アセトアミドチオフェノール、4-(メチルカルバミル) アニリン、4-(*t*-ブチルカルバミル) アニリンなどの市販品があげられる。

5 化合物(1 h) としては、例えば4-ニトロフェノール、2-クロロ-4-ニトロフェノール、2-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-メチル-4-ニトロフェノール、4-ニトロチオフェノール、4-ニトロアニリン、2-メトキシ-4-ニトロアニリンなどの市販品があげられる。

10 化合物(1 i) としては、例えば4-アミノフェノール、4-アミノ-3-クロロフェノール ヒドロクロリド、4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール、4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノール、5-アミノ-2-ヒドロキシベンゾニトリル、4-アミノチオフェノール、*p*-フェニレンジアミン、2, 5-ジアミノアニソール スルフェートなどの市販品があげられる。

15 また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程1 A-1>

本工程は、化合物(1 a) から化合物(1 b) を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水などを用いることができる。反応温度は0℃  
20 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程1 A-2>

本工程は、化合物(1 b) の化合物(1 c) への転位反応の工程である。化合物(1 b) にアジ化ジフェニルホスホリルおよびトリエチルアミン存在下、式R<sup>102</sup>-OHで表されるアルコールを反応させると化合物(1 c) を得ることができる。R<sup>102</sup>の好適な例としては、*t*-ブチル基、ベンジル基、2-(トリメチ  
25

ルシリル) エチル基などがあげられる。溶媒は、*t*-ブタノール、ベンジルアルコールのほか、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

5      <工程1A-3>

本工程は、化合物(1c)から脱カルバメート反応により化合物(1d)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件、具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

10      <工程1A-4><工程1A-6><工程1A-7><工程1A-9><工程1A-10>

本工程は、化合物(1d)と化合物(1e)、(1f)、(1g)、(1h)または(1i)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1j)、(1n)、(1k)、(1l)または(1m)を得る工程である。溶媒としては、*N*-メチルピロリドン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

20      <工程1A-5>

本工程は、化合物(1j)の脱保護により化合物(1n)を得る工程である。

通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件を用いることができる。具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応などが適用できる。また、保護基がベンジ  
5 ルオキシカルボニル基であり、かつ $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{10}$ が塩素原子、  
臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラ  
ジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応なども用いることが  
できる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N  
，N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加  
10 熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-8>

本工程は、化合物(1k)の脱保護により化合物(1m)を得る工程である。

<工程1A-5>と同様の条件を用いることができる。

<工程1A-11>

15 本工程は、化合物(11)のニトロ基を還元し、化合物(1m)を得る工程で  
ある。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件  
、具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、もしくは鉄-酢酸などによる還元  
が適用できる。 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{10}$ が塩素原子、臭素原子、ヨウ素  
原子のいずれでもない場合は、水酸化パラジウムまたはパラジウム炭素を触媒と  
20 した接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、  
エタノール、水、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフ  
ランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は  
10分から30時間である。

<工程1A-12>

25 本工程は、化合物(1m)のアルキル化により、化合物(1n)を得る工程で  
ある。アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子を $C_{1-}$

。アルキル基へと変換することができる。この際還元剤として、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができ、溶媒として、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。

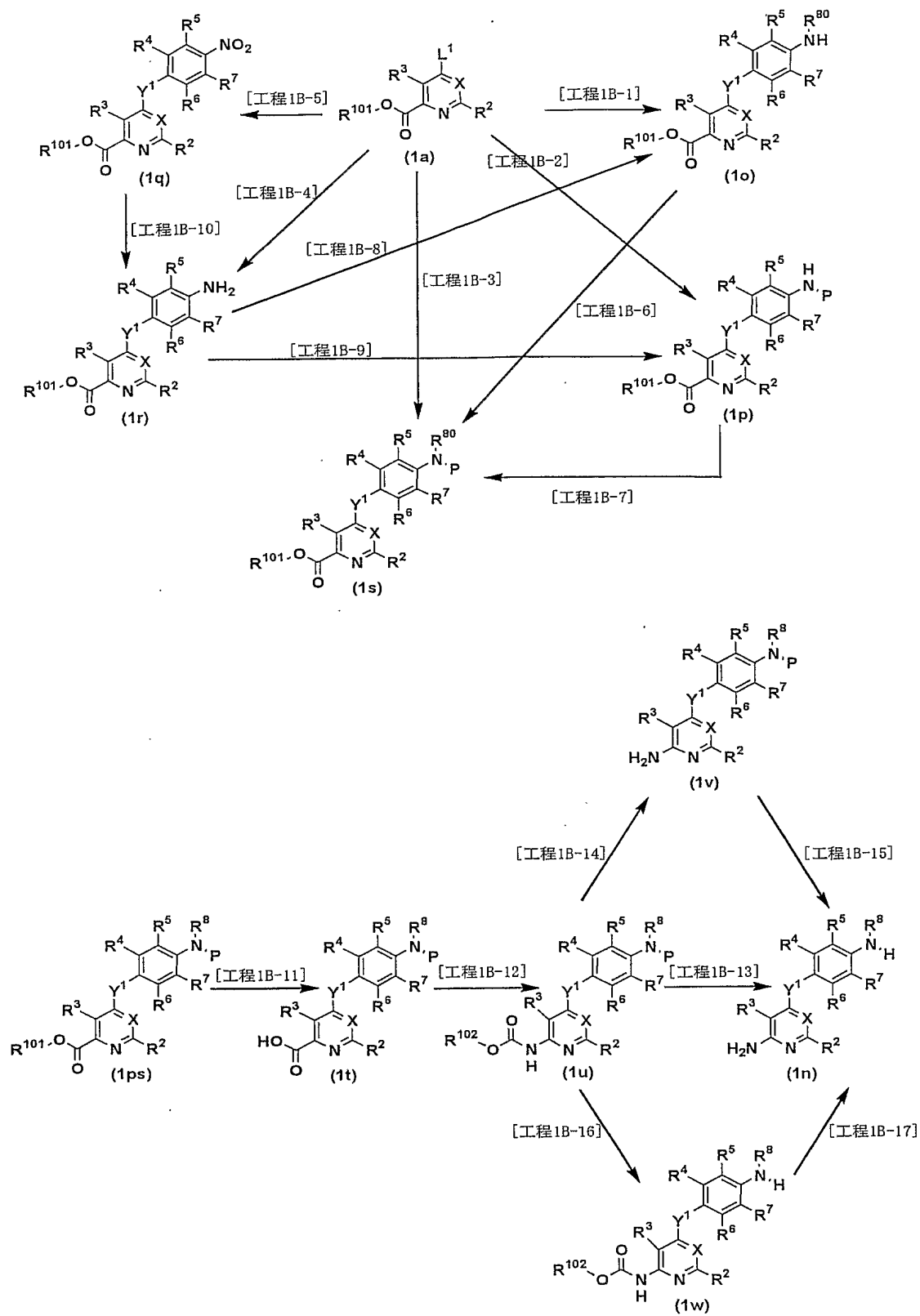
5       また、T e t r a h e d r o n, 4 7 ( 1 6 ), 2 6 8 3 ( 1 9 9 1 ) に記載の、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムなどで還元する方法なども用いることができる。具体的には例えば、化合物 ( 1 m ) と 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - ベンゾトリアゾールとの反応により得られる、ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を水素化ホウ素ナトリウム  
10       で還元することで、R<sup>80</sup>がメチル基である化合物 ( 1 n ) を得ることができる。ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を得る工程では、溶媒として、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN, N-ジメチルホルムアミド、酢酸、水との混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。  
15       水素化ホウ素ナトリウムによる還元工程では、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN, N-ジメチルホルムアミドとの混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### 20       < 工程 1 A - 1 3 >

      本工程は、化合物 ( 1 k ) のアルキル化により化合物 ( 1 j ) を得る、( 1 j ) の別途製造方法である。炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ハロゲン化アルキルなどを反応させて、化合物 ( 1 j ) を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いること  
25       ができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。



〔製造方法 1-B〕 ピリジン-2-カルボン酸エステルまたはピリミジン-6-カルボン酸エステルとフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する、中間体 (1 n) の製造方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程 1 B-1><工程 1 B-2><工程 1 B-3><工程 1 B-4><工程 1 B-5>

本工程は、化合物 (1 a) と化合物 (1 f)、(1 g)、(1 e)、(1 i) または  
5 (1 h) とのカップリング反応により、それぞれ化合物 (1 o)、(1 p)、(1 s)、(1 r) または (1 q) を得る工程である。<工程 1 A-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程 1 B-6>

本工程は、化合物 (1 o) のアミノ基を保護し、化合物 (1 s) を得る工程である。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。具体的には例えば、  
10 エチル クロロホルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロホルメート、ジ-tert-ブチル ジカーボネート、無水トリフルオロ酢酸などとの反応を用いることができる。反応系内に、塩基を加えてもよく、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸  
15 カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン、水、ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

<工程 1 B-7>

本工程は、化合物 (1 p) をアルキル化し、化合物 (1 s) を得る工程である。  
20 <工程 1 A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程 1 B-8>

本工程は、化合物 (1 r) をアルキル化し、化合物 (1 o) を得る工程である。  
<工程 1 A-12>と同様の方法を用いることができる。

<工程 1 B-9>

本工程は、化合物 (1 r) のアミノ基を保護し、化合物 (1 p) を得る工程で

ある。＜工程 1 B－6＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B－10＞

本工程は、化合物（1 q）のニトロ基を還元し、化合物（1 r）を得る工程である。＜工程 1 A－11＞と同様の方法を用いることができる。

5      ＜工程 1 B－11＞

本工程は、化合物（1 p s）（化合物（1 p s）は、[製造方法 1－B]に記載の化合物（1 p）および化合物（1 s）を意味する。）から化合物（1 t）を得る工程である。＜工程 1 A－1＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B－12＞

10      本工程は、化合物（1 t）から化合物（1 u）を得る工程である。＜工程 1 A－2＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B－13＞

15      本工程は、化合物（1 u）の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」を脱保護し、化合物（1 n）を得る工程である。保護基の種類に応じて、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護反応、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応などを適宜組み合わせて行うことにより、化合物（1 n）を得ることができる。

20      ＜工程 1 B－14＞＜工程 1 B－16＞

25      本工程は、化合物（1 u）の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」のうち、1箇所のみを脱保護し、それぞれ化合物（1 v）または（1 w）を得る工程である。2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」と「P」が異なる場合にのみ適用できる。具体的には例えば、式 $R^{102}-O-C(=O)-$ で表される基が2－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基であり、Pがベンジルオキシカルボニル基の場合、テトラブチルアンモニウムフルオライドに

よる脱保護反応または接触水素添加反応による脱保護反応により、1箇所の保護基のみを選択的に脱保護することができる。

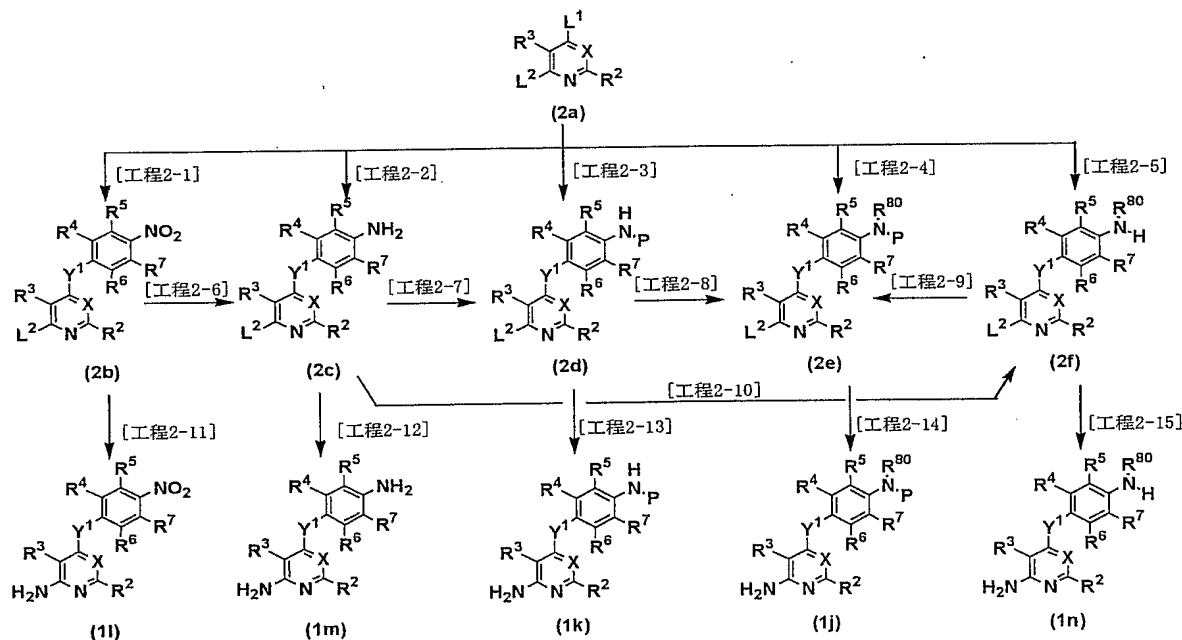
# <工程1B-15>

本工程は、化合物(1v)を脱保護し、化合物(1n)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

# <工程1B-17>

本工程は、化合物(1w)を脱保護し、化合物(1n)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

[製造方法2] 4位と、2位または6位にそれぞれ脱離基 $L^1$ および $L^2$ を有するピリジンまたはピリミジン誘導体(2a)からの、中間体(1l)、(1m)、(1k)、(1j)、(1n)の別途製造方法



(式中、 $L^2$ は、脱離基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(2a)としては、例えば4, 6-ジクロロピリミジン、2-クロロ-4-ニトロピリジン、2, 4-ジクロロピリジンなどの市販品があげられる。ま

た、化合物（２ a）は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

<工程 2-1><工程 2-2><工程 2-3><工程 2-4><工程 2-5>

本工程は、化合物（２ a）と化合物（１ h）、（１ i）、（１ g）、（１ e）または（１ f）とのカップリングにより、それぞれ化合物（２ b）、（２ c）、（２ d）、（２ e）または（２ f）を得る工程である。（２ a）においては、 $L^1$ は $L^2$ より反応性の高い置換基が好ましい。具体的には例えば、 $L^1$ はニトロ基、 $L^2$ は塩素原子の組み合わせなどがこれに相当する。本工程には、<工程 1 A-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程 2-6>

本工程は、化合物（２ b）のニトロ基を還元し、化合物（２ c）を得る工程である。一般的に利用される、ニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件を用いることができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、または鉄-酢酸などによる還元などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

<工程 2-7>

本工程は、化合物（２ c）のアミノ基を保護し、化合物（２ d）を得る工程である。<工程 1 B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程 2-8>

本工程は、化合物（２ d）をアルキル化し、化合物（２ e）を得る工程である。<工程 1 A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程 2-9>

本工程は、化合物（２ f）のアミノ基を保護し、化合物（２ e）を得る工程である。<工程 1 B-6>と同様の方法を用いることができる。

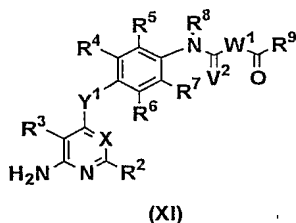
<工程 2-10>

本工程は、化合物（2 c）をアルキル化し、化合物（2 f）を得る工程である。  
 。＜工程 1 A－1 2＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 2－1 1＞＜工程 2－1 2＞＜工程 2－1 3＞＜工程 2－1 4＞＜工程 2－1 5＞

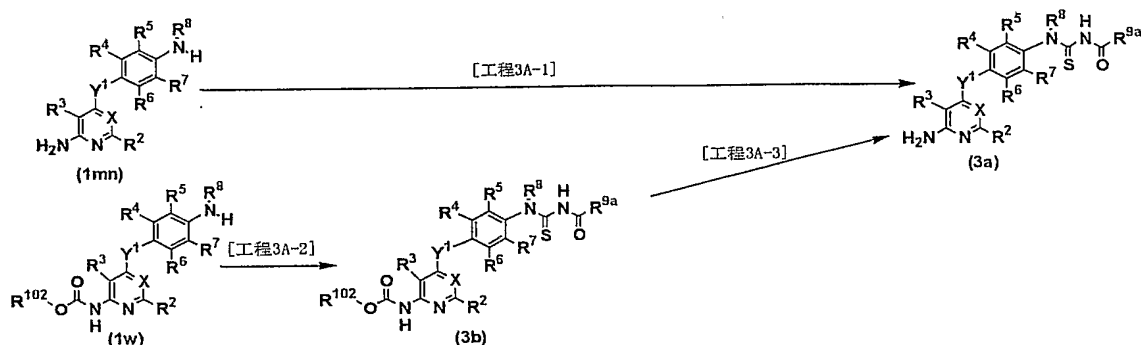
- 5 本工程は、化合物（2 b）、（2 c）、（2 d）、（2 e）または（2 f）の脱離基  $L^2$  をアミノ基に変換し、それぞれ化合物（1 l）、（1 m）、（1 k）、（1 j）または（1 n）を得る工程である。本工程は、封管中で、例えばアンモニア－エタノール溶液などを用いて行うことができる。反応温度は加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 100 時間である。

- 10 [製造方法 3] 式（X I）で表される中間体の製造方法



- 15 （式中、 $W^1$ は、単結合、式 $-C(R^{W1})(R^{W2})-$ （式中、 $R^{W1}$ および $R^{W2}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。）で表される基または式 $-NH-$ 基で表される基を意味する。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

[製造方法 3－A] 式（X I）で表される中間体のうち、 $V^2$ が硫黄原子、 $W^1$ が式 $-NH-$ で表される基、 $R^9$ が $R^{9a}$ である中間体（3 a）の製造方法



(式中、 $R^{9a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出ているものに限る）、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基（ただし、 $R^{9a}$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{9a}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 3 A-1>

本工程は、化合物 (1 m n) (化合物 (1 m n) は、上記[製造方法 1-A]に記載の化合物 (1 m) および化合物 (1 n) を意味する。以下、同じ。) より、アシルチオウレア誘導体 (3 a) を得る工程である。本反応には例えば、式  $R^{9a}-C(=O)-NCS$  で表されるアシルイソチオシアネートを、化合物 (1 m n) と反応させる方法などが用いられる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン-メタノール混合溶媒、トルエン-エタノール混合溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。 $R^{9a}$ 中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱保護を適宜行うことができる。

なお、式  $R^{9a}-C(=O)-NCS$  で表されるアシルイソチオシアネートは、式  $R^{9a}-C(=O)-Cl$  で表される酸クロライドとチオシアン酸カリウムとの反応により得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、酢酸エチルなどが用いられる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から



100時間である。

### <工程 3 A-2>

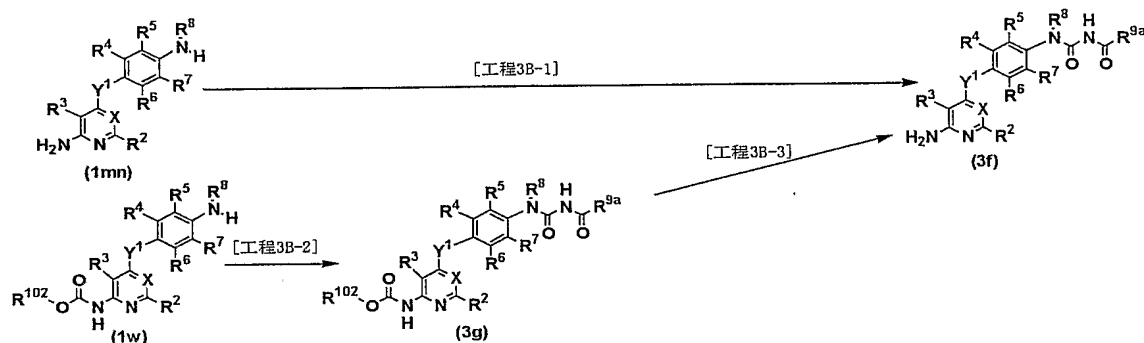
本工程は、化合物 (1 w) から化合物 (3 b) を得る工程である。<工程 3 A-1>と同様の方法を用いることができる。

### <工程 3 A-3>

本工程は、化合物 (3 b) の脱保護により化合物 (3 a) を得る工程である。

<工程 1 A-5>と同様の方法を用いることができる。

[製造方法 3-B] 式 (X I) で表される中間体のうち、 $V^2$  が酸素原子、 $W^1$  が式  $-NH-$  で表される基、 $R^9$  が  $R^{9a}$  である中間体 (3 f) の製造方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

### <工程 3 B-1>

本工程は、化合物 (1 m n) より、アシルウレア誘導体 (3 f) を得る工程である。例えば式  $R^{9a}-C(=O)-NCO$  で表されるアシルイソシアネートを、化合物 (1 n) と反応させる方法などを用いることができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は  $0^{\circ}C$  から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。 $R^{9a}$  中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱保護を適宜行うことができる。

なお、式  $R^{9a}-C(=O)-NCO$  で表されるアシルイソシアネートは、式  $R^{9a}-C(=O)-NH_2$  で表される酸アミドとオギザリル クロリドとの反応に

より得ることができる。溶媒としては、1, 2-ジクロロエタンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は1時間から100時間である。

<工程3B-2>

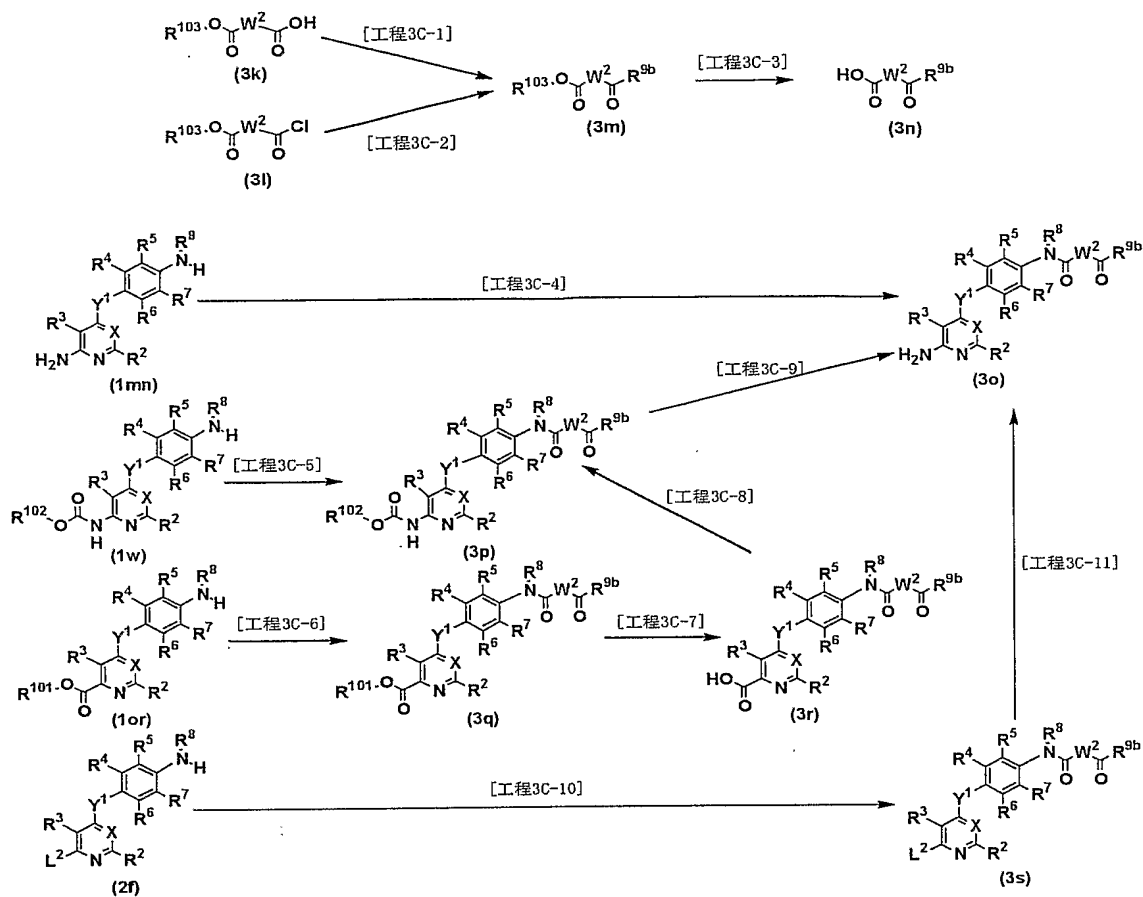
- 5 本工程は、化合物(1w)より、アシルウレア誘導体(3g)を得る工程である。<工程3B-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3B-3>

本工程は、化合物(3g)の脱保護により化合物(3f)を得る工程である。

<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

- 10 [製造方法3-C] 式(XI)で表される中間体のうち、 $V^2$ が酸素原子、 $W^1$ が $W^2$  (式中、 $W^2$ は、単結合、式 $-C(R^{W^1})(R^{W^2})-$  (式中、 $R^{W^1}$ および $R^{W^2}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基、 $R^9$ が $R^{9b}$ である中間体(3o)の製造方法



(式中、 $R^{103}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基またはベンジル基を意味する。 $R^{9b}$ は3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する）で表される基（ただし、 $R^{9b}$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{9b}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。

化合物(3k)としては、例えばベンジル マロネート、モノーベンジル 2-フルオロマロネートなどの市販品があげられる。

化合物(3l)としては、例えばエチル マロニルクロライド、メチル マロ

ニルクロライド、エチル オギザリルクロライド、メチル オギザリルクロライドなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程 3 C-1>

5 本工程は、化合物 (3 k) と式  $R^{9b}-H$  で表されるアミンもしくはその塩との縮合反応により、化合物 (3 m) を得る工程である。カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボ  
10 ニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベン  
ゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### 15 <工程 3 C-2>

本工程は、化合物 (3 l) と式  $R^{9b}-H$  で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物 (3 m) を得る工程である。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は  
20 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### <工程 3 C-3>

本工程は、化合物 (3 m) から化合物 (3 n) を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウムなどを用いることができる。なお、 $R^{103}$  がベンジル基で、かつ  $R^{9b}$  上に置換基として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを含まない場合は、パラジウム炭素、水酸化  
25 パラジウムなどを触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒

としては、メタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3C-4>

- 5 本工程は、化合物(1mn)と化合物(3n)の縮合反応により、化合物(3o)を得る工程である。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用
- 10 いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3C-5><工程3C-6><工程3C-10>

- 15 本工程は、化合物(1w)、(1or)(化合物(1or)は、上記[製造方法1-B]に記載の化合物(1o)および化合物(1r)を意味する。以下、同じ。)または(2f)より、それぞれ化合物(3p)、(3q)または(3s)を得る工程である。<工程3C-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程3C-7>

- 20 本工程は、化合物(3q)から化合物(3r)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3C-8>

本工程は、化合物(3r)の化合物(3p)への転位反応の工程である。<工程1A-2>と同様の方法を用いることができる。

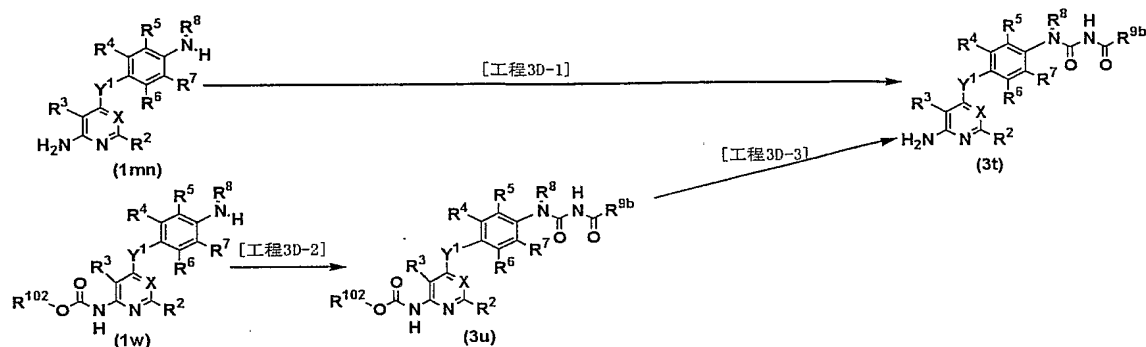
<工程3C-9>

- 25 本工程は、化合物(3p)の脱保護により化合物(3o)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

## &lt;工程 3 C - 1 1 &gt;

本工程は、化合物 (3 s) の脱離基  $L^2$  をアミノ基に変換し、化合物 (3 o) 得る工程である。<工程 2 - 1 1 >と同様の方法を用いることができる。

[製造方法 3 - D] 式 (X I) で表される中間体のうち、 $V^2$  が酸素原子、 $W^1$  が式 -NH- で表される基、 $R^9$  が  $R^{9b}$  である中間体 (3 t) の合成方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

## &lt;工程 3 D - 1 &gt;

本工程は、化合物 (1 m n) から化合物 (3 t) を得る工程である。化合物 (1 m n) を N - (クロロカルボニル) イソシアネートまたはフェニル イソシアネートホルメートと反応させ、ついで式  $R^{9b} - H$  で表されるアミンと反応させる方法などが用いられる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

## &lt;工程 3 D - 2 &gt;

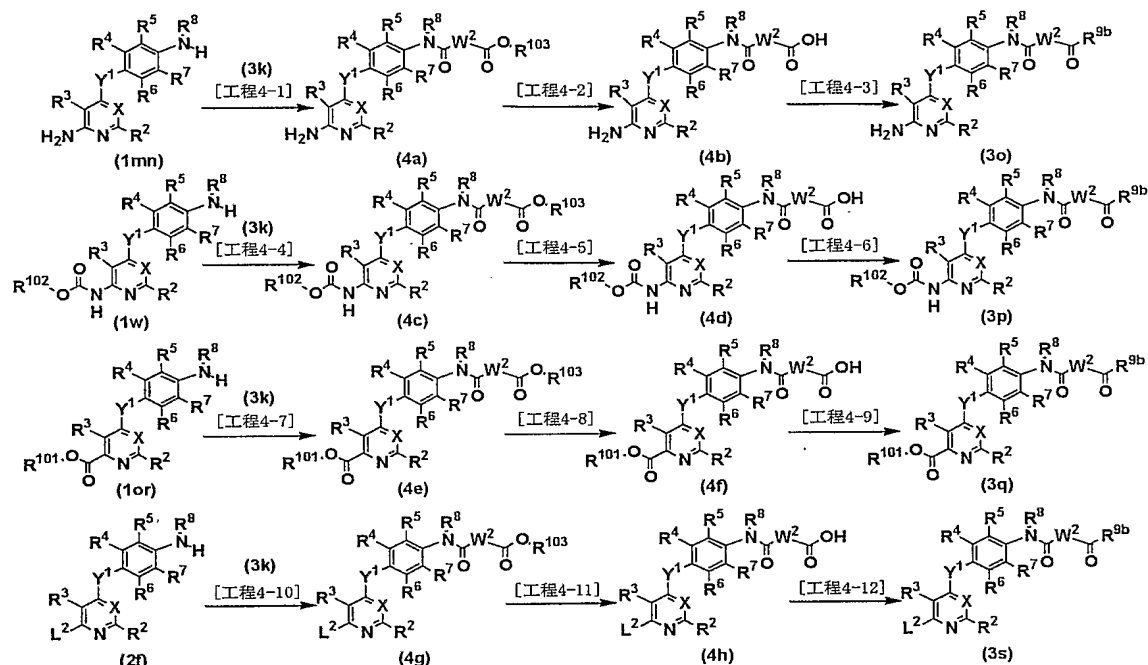
本工程は、化合物 (1 w) から化合物 (3 u) を得る工程である。<工程 3 D - 1 >と同様の方法を用いることができる。

## &lt;工程 3 D - 3 &gt;

本工程は、化合物 (3 u) の脱保護により化合物 (3 t) を得る工程である。<工程 1 A - 5 >と同様の方法を用いることができる。

なお、 $R^{9b}$ で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、または $Y^1$ が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、この工程の後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

#### 5 [製造方法4] 製造方法3-Cにおける各種中間体合成の別法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程4-1><工程4-4><工程4-7><工程4-10>

本工程は、化合物(1mn)、(1w)、(1or)または(2f)と化合物(3k)との縮合反応により、それぞれ化合物(4a)、(4c)、(4e)または(4g)を得る工程である。<工程3C-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程4-2><工程4-5><工程4-8><工程4-11>

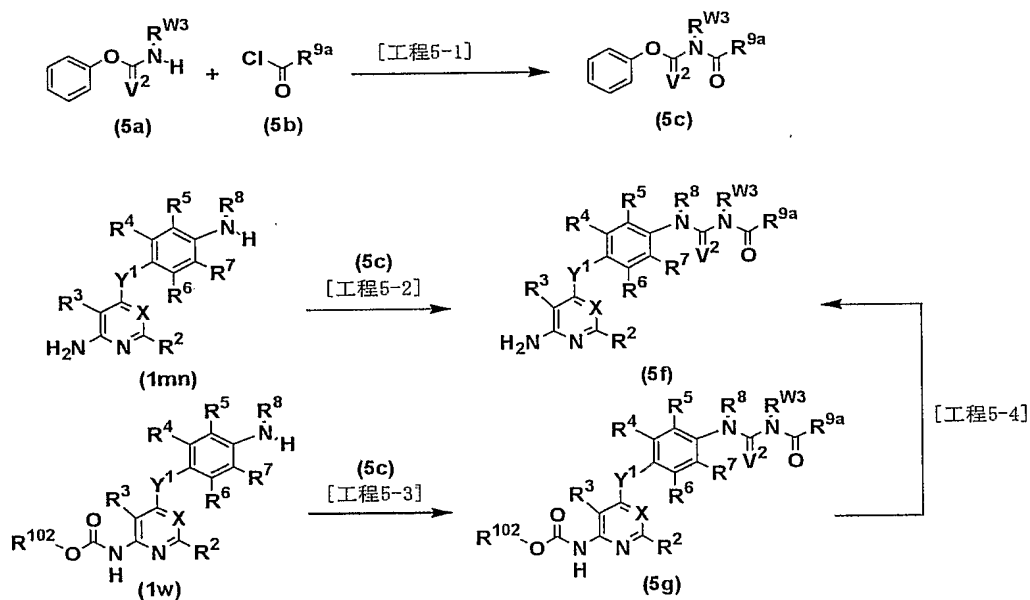
本工程は、化合物(4a)、(4c)、(4e)または(4g)からそれぞれ化合物(4b)、(4d)、(4f)または(4h)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。ただし、<工程4-5>および<工程4-8>においては、ピリジン2位アミノ基またはカルボキシル基の保護基が脱保

護されない条件で、脱保護を行う。具体的には例えば、 $R^{101}$ または $R^{102}$ が $C_{1-6}$ アルキル基または2-(トリメチルシリル)エチル基で、 $R^{103}$ がベンジル基の場合、接触水素添加反応を行うことで、化合物(4d)または(4f)を得ることができる。

5 <工程4-3><工程4-6><工程4-9><工程4-12>

本工程は、化合物(4b)、(4d)、(4f)または(4h)と、式 $R^{9b}-H$ で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、それぞれ化合物(3o)、(3p)、(3q)または(3s)を得る工程である。<工程3C-1>と同様の方法を用いることができる。

10 [製造方法5] 中間体(5f)の製造方法



(式中、 $R^{W3}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

15 化合物(5a)は、式 $R^{W3}-NH$ で表されるアミンとフェニルクロロホルメートまたはフェニルクロロチオホルメートより、WO 02/32872 (製造方法16、製造例316-1もしくは製造例316-2)に記載の方法または J. Org. Chem., 2000, 65 (19), 6237に記載の方法に準じ



て製造することができる。なお、式 $R^{w3}-NH$ で表されるアミンは、市販品を用いることができる。

化合物(5b)は、式 $R^{9a}-C(=O)-OH$ で表されるカルボン酸と塩化チオニルなどとの反応により得ることができる。なお、式 $R^{9a}-C(=O)-OH$ で表されるカルボン酸は、市販品を用いることができる。

#### <工程5-1>

本工程は、化合物(5b)を用いたアシル化により、化合物(5a)から化合物(5c)を得る工程である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程5-2><工程5-3>

本工程は、化合物(1mn)または(1w)と、化合物(5c)との反応により、それぞれ化合物(5f)または(5g)を得る工程である。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

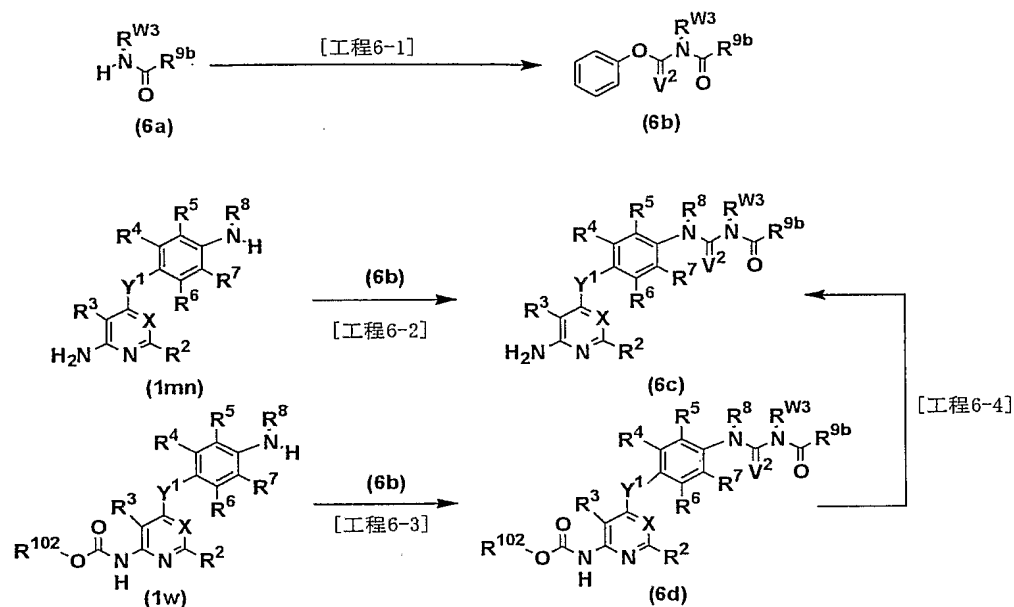
なお、 $R^{9a}$ で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、または $Y^1$ が式 $-NH-$ で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

#### <工程5-4>

本工程は、化合物(5g)の脱保護により化合物(5f)を得る工程である。

<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

[製造方法6] 中間体(6c)の製造方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物 (6 a) は、式  $\text{R}^{\text{W}3}-\text{NH}$  で表されるアミンと式  $\text{R}^{\text{9b}}-\text{H}$  で表されるアミンとのウレア形成反応により得ることができる。Synthesis, 1189 (1997) に記載の方法に準じて製造することができる。式  $\text{R}^{\text{W}3}-\text{NH}$  で表されるアミンおよび式  $\text{R}^{\text{9b}}-\text{H}$  で表されるアミンは、市販品を用いることができる。

#### <工程 6-1>

本工程は、化合物 (6 a) から化合物 (6 b) を得る工程である。試薬としてフェニル クロロホルメートまたはフェニル クロロチオノホルメートを用いる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は  $0^\circ\text{C}$  から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### <工程 6-2><工程 6-3>

本工程は、化合物 (1mn) または (1w) と、化合物 (6 b) との反応により、それぞれ化合物 (6 c) または (6 d) を得る工程である。溶媒としては、

N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

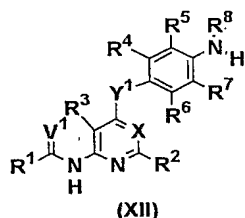
- 5      なお、R<sup>9b</sup>で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、またはY<sup>1</sup>が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

<工程6-4>

- 10      本工程は、化合物(6d)の脱保護により化合物(6c)を得る工程である。

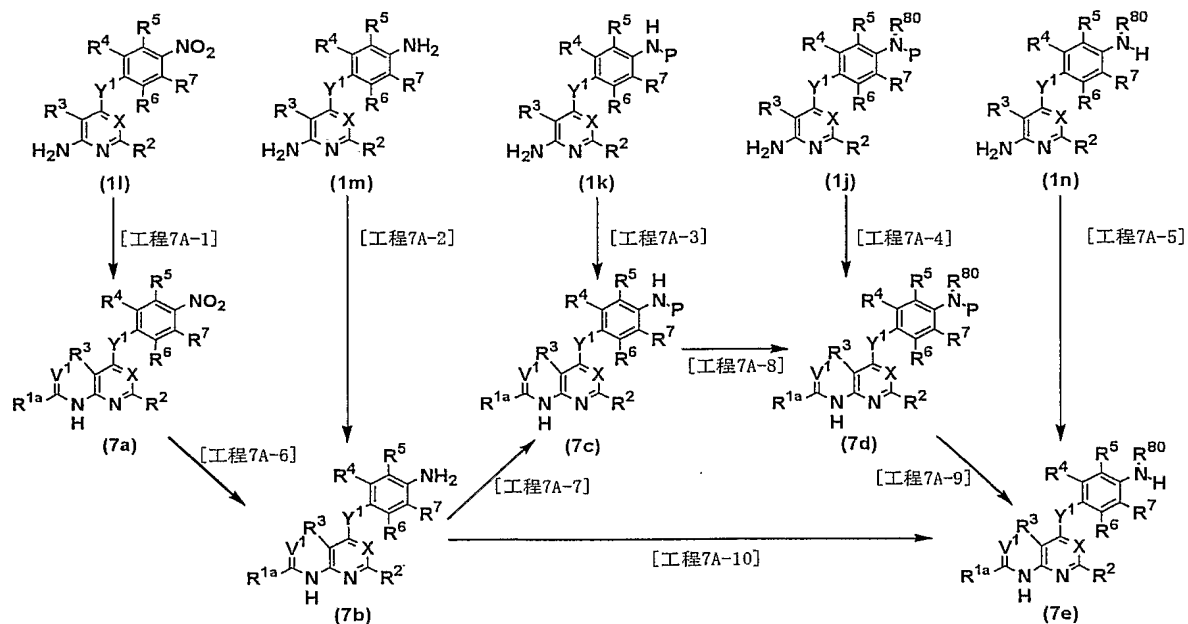
<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

[製造方法7] 式(XII)で表される中間体の製造方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

- 15      [製造方法7-A] 式(XII)で表される中間体のうち、R<sup>1</sup>がR<sup>1a</sup>である中間体(7e)の製造方法



(式中、 $R^{1a}$ は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する）で表される基（ $R^{1a}$ は上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{1a}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程7A-1><工程7A-2><工程7A-3><工程7A-4><工程7A-5>

本工程は、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)からそれぞれ化合物(7a)、(7b)、(7c)、(7d)または(7e)を得る工程である。例えば、式 $Ar-OC(=O)-Cl$ で表される化合物、式 $Ar-OC(=S)-Cl$ で表される化合物（式中、Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニル基を意味する。）などを用いて、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした

後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物 (1 l)、  
(1 m)、(1 k)、(1 j) または (1 n) にカルバメート誘導体、チオカルバメ  
ート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、対  
応するウレア誘導体、チオウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては  
5、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムア  
ミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また  
、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもで  
き、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミ  
ンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナ  
10 トリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は 0℃から加熱還流の  
温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

なお、上記工程後、R<sup>1a</sup>上の置換基変換を行うため、一般に用いられている酸  
化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保  
護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。具体的  
15 には例えば、化合物 (1 l)、(1 k) または (1 j) とケトンまたはアルデヒド  
を有するアミンとを反応させた後、さらにアミンとの還元的アミノ化反応により  
、R<sup>1a</sup>上にアミン側鎖を導入する方法などが当てはまる。この際還元剤としてシ  
アノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用  
いることができる。溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロ  
20 メタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。あるいは、化合物 (1 l)、  
(1 k) または (1 j) とエステルを有するアミンとを反応させて得られる化合  
物のエステル部分を、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、  
水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用いてア  
ミド誘導体に変換することもできる。この際溶媒として、N, N-ジメチルホル  
ムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。縮合剤としては 1-  
25 エチルー 3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩、(1 H-

1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ))  
ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応温度は0  
℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程7A-6>

5 本工程は、化合物(7a)の還元により、化合物(7b)を得る工程である。

<工程1A-11>と同様に行うことができる。

<工程7A-7>

本工程は、化合物(7b)のアミノ基を保護し、化合物(7c)を得る工程で  
ある。<工程1B-6>と同様に行うことができる。

10 <工程7A-8>

本工程は、化合物(7c)のアルキル化により、化合物(7d)を得る工程で  
ある。<工程1A-13>と同様に行うことができる。

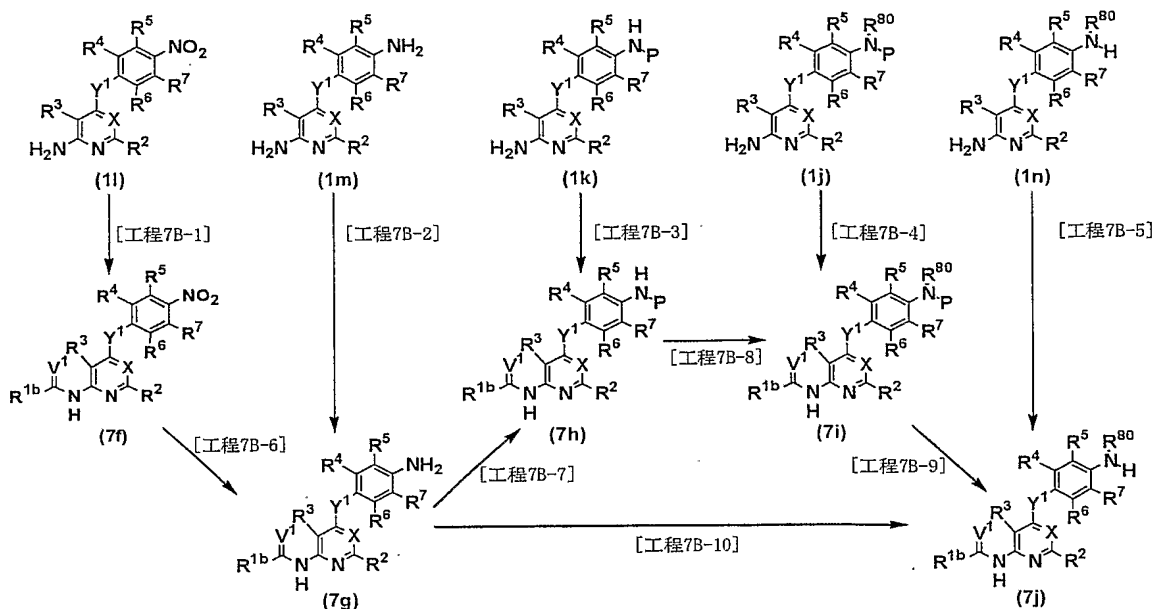
<工程7A-9>

15 本工程は、化合物(7d)の脱保護により、化合物(7e)を得る工程である。  
<工程1A-5>と同様に行うことができる。

<工程7A-10>

本工程は、化合物(7b)のアルキル化により、化合物(7e)を得る工程で  
ある。<工程1A-12>と同様に行うことができる。

20 [製造方法7-B] 式(XII)で表される中間体のうち、 $R^1$ が $R^{1b}$ である中  
間体(7j)の製造方法



(式中、R<sup>1b</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出ているものに限る）、5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基（R<sup>1b</sup>は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R<sup>1b</sup>中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程7B-1><工程7B-2><工程7B-3><工程7B-4><工程7B-5>

本工程は、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)よりそれぞれ化合物(7f)、(7g)、(7h)、(7i)または(7j)を得る工程である。具体的には、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反

応させる方法、あるいは化合物 (1 l)、(1 m)、(1 k)、(1 j) または (1 n) とカルボン酸とを、例えば (1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下、反応させる方法を用いることにより、化合物 (7 f)、(7 g)、(7 h)、(7 i) または (7 j) を得ることができる。また、チオアミド誘導体を得るには、アミド誘導体合成後、ローソン試薬 (Org. Synth., 1990, VII, 372、J. Org. Chem., 1990, 55 (14), 4484) などを用いてチオアミド誘導体へ変換することもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、R<sup>1b</sup>上の置換基変換を行うため、上記 [製造方法7-A] の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

#### <工程7B-6>

本工程は、化合物 (7 f) の還元により、化合物 (7 g) を得る工程である。

<工程1A-11>と同様に行うことができる。

#### <工程7B-7>

本工程は、化合物 (7 g) のアミノ基を保護し、化合物 (7 h) を得る工程である。<工程1B-6>と同様に行うことができる。

#### <工程7B-8>

本工程は、化合物 (7 h) のアルキル化により、化合物 (7 i) を得る工程で



ある。＜工程 1 A－1 3＞と同様に行うことができる。

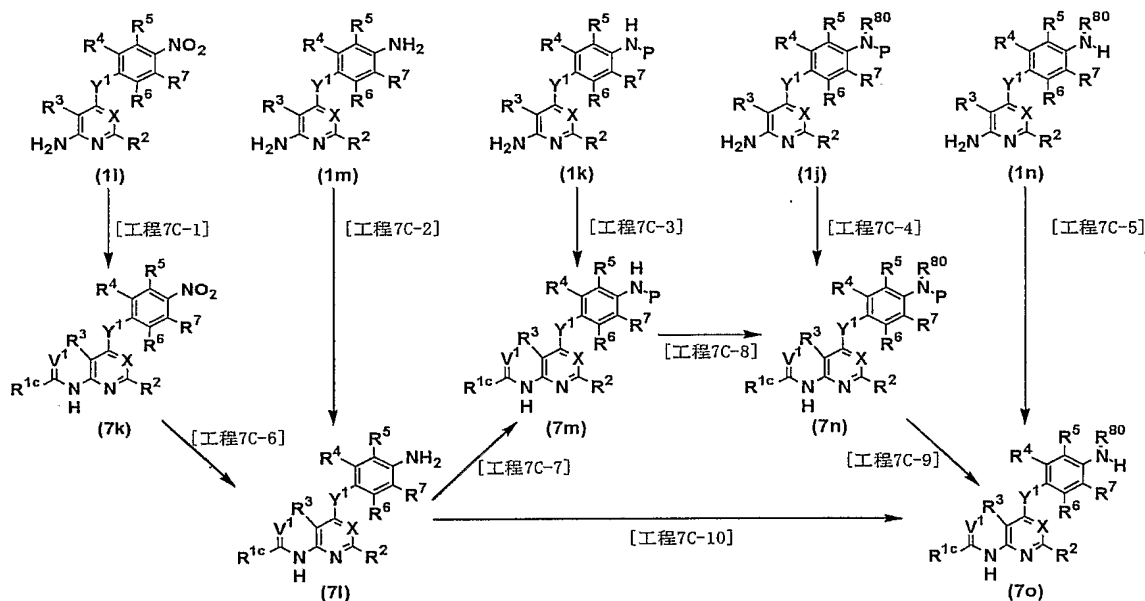
＜工程 7 B－9＞

本工程は、化合物（7 i）の脱保護により、化合物（7 j）を得る工程である。＜工程 1 A－5＞と同様に行うことができる。

5      ＜工程 7 B－1 0＞

本工程は、化合物（7 g）のアルキル化により、化合物（7 j）を得る工程である。＜工程 1 A－1 2＞と同様に行うことができる。

〔製造方法 7－C〕式（X I I）で表される中間体のうち、 $R^1$ が $R^{1c}$ である中間体（7 o）の製造方法



10      (式中、 $R^{1c}$ は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（ $R^{1c}$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{1c}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

15      ＜工程 7 C－1＞＜工程 7 C－2＞＜工程 7 C－3＞＜工程 7 C－4＞＜工程 7 C－5＞

本工程は、化合物（１１）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）からそれぞれ化合物（７ｋ）、（７１）、（７ｍ）、（７ｎ）または（７ｏ）を得る工程である。化合物（１１）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキルジカーボネートなどと反応させて、  
5 化合物（７ｋ）、（７１）、（７ｍ）、（７ｎ）または（７ｏ）を得ることができる。塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、  
10 クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

なお、上記工程後、R<sup>1</sup>上の置換基変換を行うため、上記〔製造方法７－Ａ〕の＜工程７Ａ－１＞に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

#### ＜工程７Ｃ－６＞

本工程は、化合物（７ｋ）の還元により、化合物（７１）を得る工程である。

＜工程１Ａ－１１＞と同様に行うことができる。

#### ＜工程７Ｃ－７＞

本工程は、化合物（７１）のアミノ基を保護し、化合物（７ｍ）を得る工程である。＜工程１Ｂ－６＞と同様に行うことができる。

#### ＜工程７Ｃ－８＞

本工程は、化合物（７ｍ）のアルキル化により、化合物（７ｎ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１３＞と同様に行うことができる。

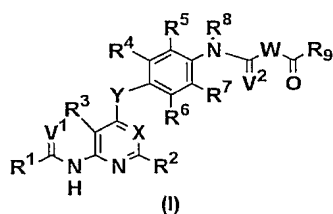
#### ＜工程７Ｃ－９＞

本工程は、化合物（7 n）の脱保護により、化合物（7 o）を得る工程である。  
 <工程 1 A-5>と同様に行うことができる。

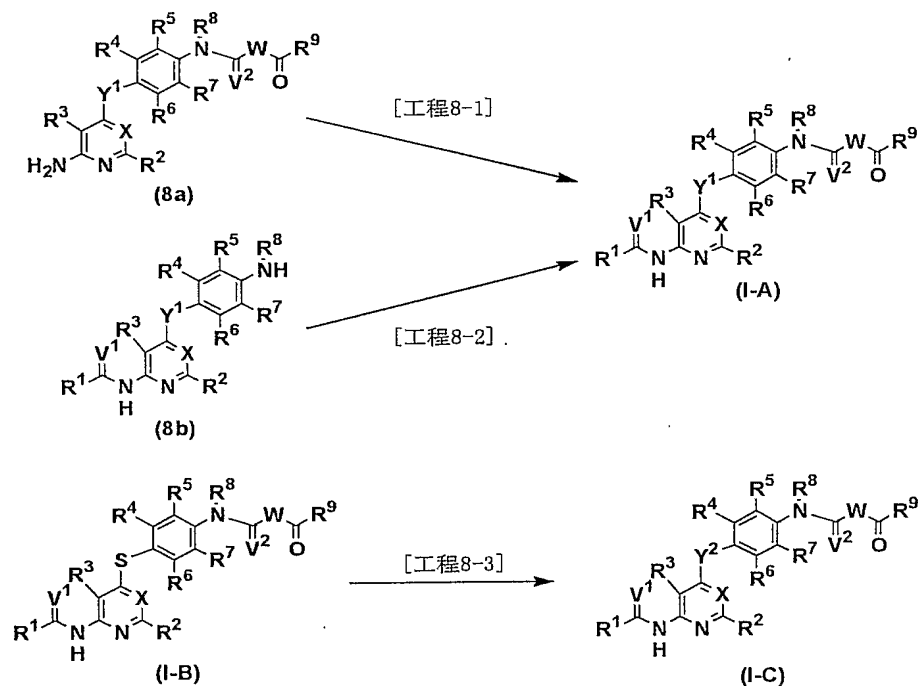
# <工程 7 C-10>

本工程は、化合物（7 1）のアルキル化により、化合物（7 o）を得る工程である。  
 <工程 1 A-12>と同様に行うことができる。

[製造方法 8] 式（I）で表される本発明の化合物の製造方法



（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）



10 （式中、Y<sup>2</sup>は、スルフィニル基またはスルホニル基を意味する。その他各記号は上記定義と同意義を意味する。）

# <工程 8-1>

本工程は、化合物（8 a）、すなわち上記中間体（X I）から本発明の化合物（I - A）を得る工程である。

1)  $R^1$  または  $R^9$  に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合で、かつ  $Y^1$  が式  $-NH-$  で表される基以外の基である場合

5 (方法1) 式  $A_r-OC(=O)-Cl$  で表される化合物、式  $A_r-OC(=S)-Cl$  で表される化合物（式中、 $A_r$  は、上記定義と同意義を意味する。）などを用いて、化合物（8 a）をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした後、アミンと反応させて、本発明の化合物（I - A）を得ることができる。または、化合物（8 a）にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、本発明  
10 の化合物（I - A）に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えば  
15 ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は  $0^{\circ}C$  から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

(方法2) 化合物（8 a）とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反応させて、本発明の化合物（I - A）を得ることができる。または、化合物（8 a）とカルボン酸とを、例えば（1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）（トリ（ジメチルアミノ））ホスホニウム  
20 ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下反応させて、本発明の化合物（I - A）を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、  
25 ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用

いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

- 5 (方法3) 化合物(8a)とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキルジカーボネートなどを反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。
- 10

- 2)  $R^1$ または $R^9$ に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、あるいは $Y^1$ が式-NH-で表される基の場合
- 15

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。

- 3) また、これらの工程の後に、 $R^1$ または $R^9$ 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法7-A]の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。
- 20

#### <工程8-2>

本工程は、化合物(8b)、すなわち上記中間体(XII)から本発明の化合物(I-A)を得る工程である。

- 25 1)  $R^1$ または $R^9$ に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合で、かつ $Y^1$ が式-NH-で表される基以外の基である場合

(方法1) 化合物(8b)とアシルイソチオシアネートとを反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン-メタノール混合溶媒、トルエン-エタノール混合溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法2) 化合物(8b)とアシルイソシアネートとを反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法3) 化合物(8b)と化合物(3n)の縮合反応により、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法4) 化合物(8b)をN-(クロロカルボニル)イソシアネートまたはフェニル イソシアネートホルメートと反応させ、ついでアミンと反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法5) 化合物(8b)と化合物(6b)との反応により、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、

ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

- 5 (方法6) R<sup>1</sup>、R<sup>9</sup>またはR<sup>10</sup>にアルコキシカルボニル基が含まれない場合、化合物(8b)と化合物(3k)とを縮合反応させた後、得られた化合物のR<sup>103</sup>を脱保護し、次いでアミンまたはその塩との縮合反応を行うことにより、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。

10 化合物(8b)と化合物(3k)との縮合反応では、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

15 R<sup>103</sup>の脱保護では、塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。

アミンまたはその塩との縮合反応では、カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

25 2) R<sup>1</sup>またはR<sup>9</sup>に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、

あるいは $Y^1$ が式 $-NH-$ で表される基の場合

これらの置換基を必要に応じて保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物（I-A）を得ることができる。

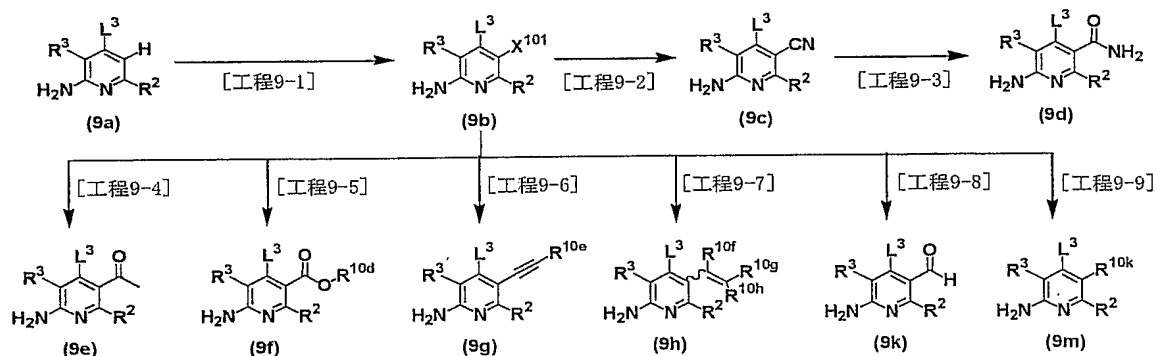
3) また、これらの工程の後に、 $R^1$ または $R^9$ 上の置換基変換を行うため、上記  
5 [製造方法7-A] の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

### <工程8-3>

本工程は、本発明の化合物（I-B）を本発明の化合物（I-C）へ酸化する  
10 工程である。酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、3-クロロ過安息香酸などを用いることができ、溶媒としては、メタノール、水、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いることができる。反応温度は $0^{\circ}C$ から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

### [製造方法9]

15 上記中間体（1d）のうち、 $X$ が式 $-C(R^{10b})=$ で表される基である場合の各中間体の製造方法



(式中、 $L^3$ は塩素原子または臭素原子を意味する。 $X^{101}$ は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 $R^{10b}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基または式 $-CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。)) で表される基を意味する。 $R^{10d}$



は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{10e}$ は、水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基を意味する。 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ は、同一または異なって水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基を意味するが、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ の炭素数の和は0以上4以下である。 $R^{10k}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### <工程9-1>

本工程は、化合物(9a)の5位をクロロ化、ブロモ化またはヨード化し、化合物(9b)を得る工程である。例えばヨウ素、N-ヨードスクシンイミド、臭素、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、アセトニトリルを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から48時間である。

#### <工程9-2>

本工程は、化合物(9b)の $X^{101}$ をシアノ基に変換し、化合物(9c)を得る工程である。シアノ化を行う際、 $L^3$ と $X^{101}$ の組み合わせとしては、 $L^3$ が塩素原子のときは $X^{101}$ はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、 $L^3$ が臭素原子のときは $X^{101}$ はヨウ素原子が好ましい。例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)に対して0.5当量から0.6当量のシアン化亜鉛、あるいは化合物(9b)に対して1.0当量から1.2当量のシアン化カリウムまたはトリメチルシリルシアニドを用いる。溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から10時間である。

#### <工程9-3>

本工程は、化合物（9 c）から化合物（9 d）を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基と過酸化水素水により加水分解する方法などを用いることができる。溶媒としてジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。また、Tetrahedron Lett., 41, 3747 (2000)に記載の、ポタシウム トリメチルシラノレート存在下、トルエン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で加熱還流する方法なども用いることができる。反応時間は10分から60時間である。

#### <工程9-4>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 e）を得る工程である。ジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム触媒存在下、（1-エトキシビニル）トリブチルチンなどを反応させる方法を用いることができる。反応液中にリチウム クロライドなどの塩を添加しても良い。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53 (14), 5159 (1997) があげられる。

#### <工程9-5>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 f）を得る工程である。ジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）などのパラジウム触媒存在下、一酸化炭素と式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコールを反応させる方法を用いることができる。反応液中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。溶媒として、式 $R^{10a}-OH$ で表されるアルコール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、

ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron Lett., 25 (51), 5939 (1984) があげられる。

5 <工程9-6>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9g)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)とアセチレン誘導体を反応させることにより、化合物(9g)を得ることができる。反応系内に、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を添加してもよい。また、一価のハロゲン化銅を共存させてもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

15 <工程9-7>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9h)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)とトリアルキルビニルチン誘導体を反応させることにより、化合物(9h)を得ることができる。反応系内に、ヘキサメチルホスホラミドなどを添加してもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

25 なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53 (14), 5159 (1997) があげられる。

<工程9-8>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 k）を得る工程である。B u l l .  
C h e m . S o c . J p n . , 6 7 ( 8 ) , 2 3 2 9 ( 1 9 9 4 ) に記載の、ジク  
クロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）などのパラジウム触媒  
およびギ酸ナトリウム存在下、一酸化炭素を反応させる方法などを用いることが  
5 できる。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N  
-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温  
度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

#### <工程9-9>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 m）を得る工程である。J . O r g  
10 . C h e m . , 6 6 ( 2 0 ) , 6 0 5 ( 2 0 0 1 ) に記載の、ジクロロビス（トリ  
フェニルホスフィン）パラジウム（I I）などのパラジウム触媒存在下、アルキ  
ルマグネシウムハライドと塩化亜鉛（I I）より調製した試薬を反応させる方法  
などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフランなどを用いること  
ができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から6  
15 0時間である。また、T e t r a h e d r o n L e t t . , 3 7 ( 1 4 ) , 2 4  
0 9 - 2 4 1 2 ( 1 9 9 6 ) に記載の、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）  
パラジウム（I I）などのパラジウム触媒存在下、テトラアルキルチンを反応  
させる方法なども用いることができる。溶媒として、トルエンなどを用いること  
ができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から6  
20 0時間である。

なお、上記<工程9-1>から<工程9-9>と同様の反応は、[製造方法1]  
から[製造方法8]に記載した各種中間体からの、ピリジン5位（R<sup>10</sup>）の置換  
基変換反応においても適宜応用することができる。

「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であれば  
25 いかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子  
、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトロ基；メタンスルホニルオキシ基、トリ

フルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキル  
スルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオ  
キシ基などのアリールスルホニルオキシ基；アセトキシ基、トリフルオロアセト  
キシ基などのアルカノイルオキシ基などがあげられる。

5        アミノ基の保護基としては、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られ  
ている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばホル  
ミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル  
基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置  
換または非置換のアシル基；例えばt-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカ  
10        ルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカル  
ボニル基などの置換または非置換のベンジルオキシカルボニル基；例えばメチル  
基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル  
基；例えばトリチル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、ジフェニ  
ルメチル基などの置換ベンジル基；例えばピバロイルオキシメチル基などのアル  
15        キルカルボニルオキシアルキル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチ  
ルシリル基などのアルキルシリル基；例えばトリメチルシリルメトキシメチル基  
、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル  
基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などのアルキルシリルアルコキシ  
アルキル基などをあげることができる。

20        これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元な  
ど常法により行うことができる。

水酸基の保護基としては、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られてい  
る基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばトリメ  
チルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばメト  
25        キシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシメチル基；テトラ  
ヒドロピラニル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシ

ベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、トリチル基などの置換または非置換のベンジル基；例えばアリル基などのアルケニル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基などがあげられる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

カルボキシ基の保護基としては、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、i-プロピル基、t-ブチル基、2-ヨードエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基；例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、i-ブトキシメチル基のようなアルコキシメチル基；例えばブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基などのアシルオキシメチル基；例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基などのアルコキシカルボニルオキシエチル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基などの置換または非置換のベンジル基などをあげることができる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

なお、上記記載の保護基のほか、Greene ら著” Protective Groups in Organic Synthesis”、第2版、JOHN WILEY & SONS, INC. に記載の保護基を用いることもできる。

以上が本発明に係る化合物（I）の製造方法の代表例であるが、本発明の化合物の製造における出発原料、各種試薬は、塩または水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、用いる溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。

本発明に係る化合物（I）が遊離体（フリー体）として得られる場合、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

5 本発明に係る化合物（I）が化合物（I）の塩または水和物として得られる場合、前記の化合物（I）の遊離体に、常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物（I）および本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、光学異性体など）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフ  
10 ィーなど）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、上記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

15 上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤などをあげることができ、所望により、これらを適宜組み合わせ使用することもできる。

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アル  
20 ミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどをあげることができ、

上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチル  
25 セルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどをあげることができ、

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカなどをあげることができ、

5 上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどをあげることができる。

10 上記着色剤としては、例えば三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 $\beta$ -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキなど、医薬品に添加することが許可されているものをあげることができ、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末などをあげることができ、

15 上記乳化剤または界面活性剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどをあげることができ、

20 上記溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミドなどをあげることができ、

25 上記懸濁化剤としては、上記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子をあげることができ、



上記等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソ  
ルビトールなどをあげることができ、

上記緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩  
衝液をあげることができ、

5      上記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタ  
ノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン  
酸などをあげることができ、

上記抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロー  
ルなどを挙げることができる。

10      上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。  
上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる  
。

また、上記製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ  
剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；例えば坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テー  
15      プ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または  
注射剤をあげることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせて製剤化する。なお、必要に応じ  
てこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤  
20      、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤  
または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸  
濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適  
宜組み合わせて製剤化する。

25      本発明に係る化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢によ  
り異なるが、通常、経口剤の場合には、0.1 mg ないし 10 g（好ましくは 1

mg ないし 2 g)、外用剤の場合には、0.01 mg ないし 10 g (好ましくは 0.1 mg ないし 2 g)、注射剤の場合には、0.01 mg ないし 10 g (好ましくは 0.1 mg ないし 2 g) を 1 日に 1 回投与または 2 ないし 4 回に分けて使用する。

# 5 [実施例]

本発明に係る化合物は、例えば、以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであつて、本発明の化合物は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

製造例および実施例中、特に記載がない場合には、精製用シリカゲルとして YMC  
10 C S I L - 6 0 - 4 0 0 / 2 3 0 W を用いた。

また、LC-MS 精製条件として特記しない限りは、以下に記載の条件を用いた。

ODS カラム (Wakopak R Combi ODS Column, または YMC Combi ODS-A)

15 S o l v e n t A 液 0.1% トリフルオロ酢酸-水、B 液 0.1% トリフル  
オロ酢酸-アセトニトリル

F l o w R a t e 30 mL/min

S t o p T i m e 10 min

G r a d i e n t

20 0.00 min A: 99%, B: 1%

8.00 min A: 20%, B: 80%

8.20 min A: 0%, B: 100%

(製造例 1) フェニルアセチルイソシアネート 0.5 M-ヘキサン溶液

窒素雰囲気下、フェニルアセタミド (1.81 g, 13.4 mmol) の 1, 2-ジクロロエ  
25 タン (150 mL) 懸濁液に、室温でオキザリル クロリド (3.51 mL, 40.2 mmol) を  
加え、110℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮し、

ここにn-ヘキサン (26.8 mL) を加え、ソニケーションをかけた。この上清 (黄色溶液部分) を表題試薬として以後の反応に用いた。

(製造例 2) N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル  
窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (5.00g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解させ、トリエチルアミン (5.58ml)、4-フルオロアニリン (3.79ml) を氷冷水浴下に加え、室温に昇温して4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (8.02g, 定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.99–7.10 (2H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 9.19 (1H, brs).

(製造例 3) N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド

N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (8.02g) をエタノール (80ml) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (3.19g) を加えて3時間30分間攪拌した。反応液に1N塩酸 (84ml) を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (7.06g, 94%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.40 (2H, s), 7.02–7.07 (2H, m), 7.50–7.58 (2H, m).

(製造例 4) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (1.00g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.12ml)、2, 4

ージフルオロアニリン (0.82ml) を氷冷水浴下に加え、室温に昇温して 3 時間 40 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.56ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.39ml) を追加し、室温にて一晩攪拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.17ml) を追加し、室温にて 3 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.17ml) を追加し、室温にて 1 時間 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:1) により精製した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (1.14g, 68.4%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.53 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.82-6.94 (2H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 9.42 (1H, brs).

(製造例 5) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (1.14g) をエタノール (10ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (417mg) を加えて 3 時間 30 分間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (20ml) を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (1.01g, 94.5%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (1H, brs), 3.40-3.48 (2H, m), 7.02-7.20 (1H, m), 7.28-7.45 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 9.98 (1H, s).

(製造例 6) N-(4-フルオロベンジル) オキサリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、4-フルオロベンジルアミン (1.252g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.6ml)、エチル クロロオキザレート (1.4ml) を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で  
 5 順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製することにより表記化合物 (1.851g, 82%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.01-7.07 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, br).

10 (製造例 7) N-(4-フルオロベンジル) オキザリッ ク アシド

N-(4-フルオロベンジル) オキザラミド エチルエステル (1.85g) をメタノール (20ml) - 水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg) を加えて室温にて 30 分間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸 (10ml) を加えた後、メタノールを減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗  
 15 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物 (1.346g, 83%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.51 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.57 (1H, br).

20 (製造例 8) N-(2-フェニルエチル) オキザリッ ク アシド エチルエス テル

窒素雰囲気下、2-フェニルエチルアミン (970mg) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (1.87ml)、エチル クロロオキザレート (1.0ml) を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽  
 25 和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗

生成物 (1.83g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, br), 7.19-7.35 (5H, m).

5     (製造例 9)    N- (2-フェニルエチル) オキサリッ ク    アシド

N- (2-フェニルエチル) オキサラミド    エチルエステル粗生成物 (1.83g) をメタノール (20ml) -水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に 1 N 塩酸 (50ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 5、60ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (1.327g) を白色粉末として得た。

10     (製造例 10)    N- (3-フェニルプロピル) オキサリッ ク    アシド    エチルエステル

15     窒素雰囲気下、3-フェニルプロピルアミン (1.14ml) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (1.87ml)、エチル    クロロオキサレート (1.0ml) を滴下し、室温にて 40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗生成物 (2.06g) を黄色油状物として得た。

20      $^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.92 (2H, quint,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.34 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, br), 7.17-7.32 (5H, m).

25     (製造例 11)    N- (3-フェニルプロピル) オキサリッ ク    アシド

N- (3-フェニルプロピル) オキサラミド    エチルエステル粗精製物 (2.06g) をメタノール (20ml) -水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg)

5)を加えて室温にて1時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に1 N塩酸(50ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサン(1:5、60ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(1.579g)を白色粉末として得た。

(製造例12) N-(4-フルオロフェニル)-ジフルオロマロニック アシド  
ジエチル ジフルオロマロネート(196mg)をトルエン(2ml)に溶解させ、4-フルオロアニリン(0.1ml)を加えて一晩加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、1 N塩酸(2.5ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色個体の残渣(188mg)をエタノール(2ml)-水(0.5ml)に溶解させ、室温にて水酸化リチウム-水和物(42mg)を加えて1時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルと水で分配した。水層に1 N塩酸(1.5ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、N-(4-フルオロフェニル)-ジフルオロマロニック アシド粗生成物(116mg)を白色粉末として得た。

(製造例13) N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン  
N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン(10.0 mL)とトリエチルアミン(10.0 mL)のテトラヒドロフラン(150 mL)溶液に、氷冷下クロロギ酸メチル(5.15 mL)を滴下した。室温で30分間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を再度酢酸エチル(200 mL)に溶解し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、淡黄色油状物(8.90 g, ESI-MS (m/z): 189)を得た。この残渣をテトラヒドロフラン(200 mL)に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(2.00 g, 0.826 mmol)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを室温で15分間攪拌後、65℃で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、水(2.0 mL)、5 N水酸化ナトリウム水

溶液 (2.0 mL)、水 (10.0 mL)を加え、氷浴中 1 時間攪拌した。不溶物をろ別、テトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (9.2 g, 72.3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.65 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.51 (4H, q,  $J=7.0$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J=7.0$  Hz).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 145  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 1 4)    メチルー [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] アミン

1- (3-アミノプロピル) -4-メチルピペラジン (1.50 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.53 mL) を加え、氷冷攪拌下、クロロギ酸メチル (0.811 mL) を滴下した。室温で 1 8 時間攪拌後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。さらに水層を減圧濃縮し、ここで得られた残渣にテトラヒドロフラン (100 mL)を加え、不溶物をろ別した。ろ液を先の残渣と合わせて減圧濃縮し、残渣 (549 mg) を得た。この残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (107 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを 3 0 分間室温で攪拌し、さらに 6 5 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、水 (0.11 mL)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.11 mL)、水 (0.55 mL) を順次加え、氷浴中 1 時間攪拌した。不溶物をろ別、ろ物をテトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗体 (1.63 g, 26.3 %) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 1 5)    2-アミノ-4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (8.00g) を N-メチルピロリドン (65mL) に溶解させ、2-フルオロ-4-ニトロフェノール (19.55g)、N, N-ジイソプロピ



ルエチルアミン (43.36ml) を加えて 160°C にて 41 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (3.02g, 20%) を乳白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.52 (2H, brs), 6.05 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 6.30 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.05-8.15 (2H, m).

(製造例 16) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (2.71g) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (60ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.27ml)、クロロギ酸フェニル (2.05ml) を滴下した後、室温にて 25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (5.00g) を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解させ、ピロリジン (3.64ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 4 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (2.927g, 78%) を淡褐色

結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90–2.00 (4H, m), 3.40–3.50 (4H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, brs), 7.27–7.33 (1H, m), 7.78 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.07–8.15 (3H, m).

5      (製造例 17)    4 – (4 – アミノ – 2 – フルオロフェノキシ) – 2 – [(ピロリジン – 1 – イル) カルボニルアミノ] ピリジン

4 – (2 – フルオロ – 4 – ニトロフェノキシ) – 2 – [(ピロリジン – 1 – イル) カルボニルアミノ] ピリジン (2.927g) にエタノール (100ml) – 水 (20ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (3.0g)、塩化アンモニウム (6.0g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル – テトラヒドロフラン (1 : 1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル – ヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (2.378g, 89%) を淡褐色結晶として得た。

10

15

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90–2.00 (4H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.50–6.60 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

20      (製造例 18)    4 – (4 – アミノ – 2 – フルオロフェノキシ) – 2 – {[4 – (ピロリジン – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル] カルボニルアミノ} ピリジン

2 – アミノ – 4 – (2 – フルオロ – 4 – ニトロフェノキシ) ピリジン (187mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (4ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、室温にて 20 分間攪拌した。この反応液にさらに N, N – ジメチルホルムアミド (2ml)、4 – (ピロリジン – 1 – イル) ピペリジン (609mg) を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

25

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にメタノール (10ml) - テトラヒドロフラン (10ml) を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製することにより、表記化合物 (214mg, 71%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 4.03-4.10 (2H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.23 (1H, brs), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 19) 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (249mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.19ml) を滴下した後、室温にて 15 分間攪拌した。この反応液に 2M ジメチルアミン-メタノール溶液 (4.0ml) を加えて 2 日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：3～酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (219mg, 68%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.03 (6H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.30 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.16 (3H, m).

(製造例 20) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン

2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (218mg) にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解さ

せた後、電解鉄粉 (250mg)、塩化アンモニウム (500mg) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1 : 1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルーヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物 (180mg, 91%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.02 (6H, s), 3.77 (2H, br), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

(製造例 21) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (374mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (7.5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.314ml)、クロロギ酸フェニル (0.282ml) を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。この反応液に 2M メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (7.5ml) を加えて 2 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 (1028mg) をエタノール (20ml) -N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) -水 (5ml) に溶解させ、電解鉄粉 (500mg)、塩化アンモニウム (1.0g) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルと水で洗浄した。ろ液の有機層を分取して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサンを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (

321.7mg, 2工程 78%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.91 (3H, d, J=4.4Hz), 3.79 (2H, brs), 6.16 (1H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.68 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J=6.0Hz), 9.14 (1H, brs).

5 (製造例 2 2) 2-アミノ-4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (1.246g) をメタノール (20ml) -テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (1.0g) を加え、系内を水素置換して 6 日間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮して表記化合物 (1.182g, 定量的) を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.77 (2H, brs), 4.37 (2H, brs), 5.92 (1H, d, J=2.4Hz), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.43 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 6.93 (1H, m), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz).

15 (製造例 2 3) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]マロナミド

窒素雰囲気下、2-アミノ-4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン (1.14g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (986mg)、トリエチルアミン (0.697ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2.21g) を室温にて加え、23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル~酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) により精製することにより表記化合物

(937mg, 47%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.4Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.00-7.30 (4H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.94 (1H, d, J=5.6Hz), 8.54 (1H, brs), 9.29 (1H, brs).

(製造例 24) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (124.6mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.105ml)、クロロギ酸フェニル (0.094ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (1.25ml) に溶解させ、4-ヒドロキシピペリジン (253mg) を室温にて加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 4 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (169mg, 90%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.96 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.27-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08-8.20 (3H, m).

(製造例 25) 2-アミノ-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル (30ml) に 2-フェニルアセチルクロリド (0.481ml) を溶解させた後、50°C にてチオシアン酸カリウム (707mg) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、トルエン (20ml) と飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて 25 分間攪拌した。トルエン層 (12ml) を 2-アミノ-4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン (400mg) / エタノール (10ml) 溶液に室温にて加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣にジエチルエーテル (10ml) を加えて結晶を析出させ、ヘキサン (50ml) で希釈してろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (298mg, 41%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.75 (2H, s), 4.43 (2H, brs), 5.95 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.29 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, m), 7.30-7.47 (6H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

(製造例 26) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド ベンジル エステル

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (350mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル (51.0mg)、トリエチルアミン (0.463ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.47g) を 50°C にて加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~1:4) により精製することにより表記化合物 (545.7mg, 定量的) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (4H, m), 3.43 (4H, m), 3.52 (2H, s), 5.24

(2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.06-7.26 (3H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.62-7.78 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 9.38 (1H, brs).

(製造例 27) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド

5 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド ベンジルエステル (546mg) をテトラヒドロフラン (15ml) -メタノール (15ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (236mg) を加え、系内を水素置換して一時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (354.4mg, 79.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.00-3.80 (7H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.28-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, dd, J=0.4, 5.6Hz), 8.69 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

10 (製造例 28) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

15 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、室温でトリエチルアミン (0.336ml)、クロロギ酸フェニル (0.302ml) を滴下した後、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、室温で N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (0.467ml) を加え、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (245mg, 75.5%) を黄色固体として得た。

20

25



$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.98 (5H, m), 4.09-4.22 (1H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.13-8.19 (2H, m).

5     (製造例 29)   3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (243mg) をテトラヒドロフラン (6ml) -メタノール (6ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (128mg) を加え、系内を水素置換して 3 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製し、減圧濃縮することにより表記化合物 (175mg、78.0%) を淡黄色粉末として得た。

15      $^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.20-2.38 (3H, m), 2.82-3.02 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.08-4.26 (1H, m), 6.45 (1H, dd,  $J=3.2$ , 8.4Hz), 6.47-6.66 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.17 (1H, brs), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20     (製造例 30)   1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (300 mg, 1.2 mmol) とトリエチルアミン (0.335 mL, 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.226 mL, 1.8 mmol) を滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン (606 mg, 4.2 mmol)

を加え、室温で4時間45分攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去して得られた残渣をシリカゲルろ過 (Fuji Silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1) し、黄色油状物として表記化合物 (503 mg, 100 %) を得た。

5 ESI-MS (m/z): 420 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 3 1) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチルウレア

1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチルウレア (503 mg, 1.20 mmol) のメタノール(40ml) - テトラヒドロフラン(20ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製し、黄色油状物として表記化合物 (467 mg, 85.6 %) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.68 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.29 (2H, m), 5.43 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s).

20 (製造例 3 2) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア

4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (400 mg, 1.61 mmol) と トリエチルアミン (0.455 mL, 3.26 mmol) の テトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.307 mL, 2.45 mmol) を滴下し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL)、N, N - ジエチル - 1, 3 - プロパンジアミン (606 mg, 4.2 mmol) を加え、室温で1時間45分攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル) により精製することにより、淡黄色油状物として表記化合物 (653 mg, 83.8 %) を得た。

5 ESI-MS (m/z): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 3 3) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア

1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア (547 mg, 1.35 mmol) のメタノール (40 ml) - テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1) により精製し、黄色油状物として表記化合物 (316 mg, 62.3 %) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.0 Hz), 3.14 (2H, m), 5.45 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, m), 9.08 (1H, s).

20 (製造例 3 4) 1 - [4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 3 - [(4 - フルオロフェニル) アセチル] チオウレア

4 - フルオロフェニル酢酸 (169 mg, 1.1 mmol) を塩化チオニル (651 mg, 5.48 mmol) に溶解し、100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、チオシアン酸カリウム (213 mg, 2.19 mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (160 mg, 0.912 mmol) を加え、室温で59.5時間攪拌した。反応液を水 (50 ml)

と酢酸エチル (100 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI silysia NH, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) により精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (84.6 mg, 28 %) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 415  $[M+H]^+$ .

(製造例 35) 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (300 mg, 1.2 mmol) とトリエチルアミン (0.335 mL, 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.226 mL, 1.8 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、1-メチルピペラジン (537  $\mu$ L, 4.84 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 mL) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物として表記化合物 (450 mg, 75.3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06-8.13 (3H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 376  $[M+H]^+$ .

(製造例 36) 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (339 mg, 0.903 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌し

た。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル) で精製し、黄色油状物として表記化合物 (196 mg, 62.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 2.41 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.79 (2H, brs), 6.43 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=5.6 Hz).

(製造例 37)    t-ブチル    4-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (400 mg, 1.61 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (16 mL) 溶液に、Boc-イソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を加え、室温で6.5時間攪拌した。Boc-イソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol), トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol), ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を追加し、室温で3時間攪拌した。さらにBoc-イソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を追加し、室温で3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル) に付し、黄色油状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 461 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 38)    t-ブチル    4-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)

) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル 4-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート粗体 (548 mg) のメタノール (50 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia BW-300、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル) に付し、原料と目的物の混合物を得た。この混合物を再度メタノール (50 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、黄色油状物として表記化合物 (185 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.74 (2H, m), 4.14 (2H, m), 6.45 (1H, ddd, J=1.4, 2.4, 8.4 Hz), 6.51 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.94 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=1.2 H), 7.88 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.67 (1H, brs).

(製造例39) t-ブチル 4-{4-[2-フルオロ-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イルカルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル 4-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.232 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート 0.5M ヘキサン溶液 (1.9 mL, 0.93 mmol、製造例1) を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製し、

黄色油状物として標題化合物 (60 mg, 43.7 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.14 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.41 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J=2.8, 11.8 Hz),  
 5 7.81 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.64 (1H, s), 9.10 (1H, s),  
 10.71 (1H, s).

(製造例 40)    t-ブチル    4-(4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フル  
 オロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イルカルバモ  
 イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

10    1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-  
 3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (84.6 mg, 0.204 mmol) の  
 N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、Boc-イソニペコチン酸 (93.5  
 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン (0.0853 mL, 0.612 mmol)、ベンゾトリアゾ  
 ール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム    ヘキサフルオロホ  
 15    スフェート (180 mg, 0.408 mmol) を加え、室温で 8 8 時間攪拌した。Boc-イ  
 ソニペコチン酸 (93.5 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン (0.0853 mL, 0.612  
 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ  
 ウム    ヘキサフルオロホスフェート (180 mg, 0.408 mmol) を追加し、室温で 3 2  
 . 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL)  
 20    、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えて分配した。有機層を 1 N 水酸  
 化ナトリウム水溶液 (30 mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI  
 Silysia BW-300, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) に付し、淡黄色油  
 状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

25    ESI-MS (m/z): 648 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 41)    2-アミノ-4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジ

ン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57g) をジメチルスルホキシド (30ml) に溶解させ、2-クロロ-4-ニトロフェノール (6.94g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (14ml) を加えて 160°C にて 6 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (574mg, 11%) を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.53 (2H, br), 6.04 (1H, d, J=2.4Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.40 (1H, d, J=2.4Hz).

(製造例 4 2) 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (574mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.602ml)、クロロギ酸フェニル (0.542ml) を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (1.272g) を得た。この粗生成物 (637.3mg) をテトラヒドロフラン (6.5ml) に溶解させ、ピロリジン (1.06ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (500mg)、塩化アンモニウム (1g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1)、



水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製することにより、表記化合物（227mg）を淡黄色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (2H, br), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, brs), 7.62 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

10 (製造例 4 3) 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

- 4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (634.8mg) をテトラヒドロフラン (6.5ml) に溶解させ、モルホリン (0.942ml) を室温にて加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (500mg)
- 15 、塩化アンモニウム (1g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=95 : 5）により精製することにより、表記化合物 (283.3mg) を淡黄色粉末として得た。
- 20  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.40-3.80 (10H, m), 6.49 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.95-6.99 (2H, m), 7.55 (1H, brs), 8.02 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

25 (製造例 4 4) 4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

4-アミノ-6-クロロピリミジン (648mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (

5ml) に溶解させ、2-クロロ-4-ニトロフェノール (1.736g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.48ml) を加えて 160°C にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル (10ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (230mg, 17%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.00 (2H, br), 6.10 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.8Hz).

10 (製造例 45) 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン

窒素雰囲気下、4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (230mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.24ml)、クロロギ酸フェニル (0.216ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。ピロリジン (0.507ml) を加えてさらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (400mg)、塩化アンモニウム (800mg) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4 ~ 酢酸エチル) により精製し、表記化合物 (145.5mg, 51%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.05 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 3.70 (2H,

brs), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.77 (1H, d, J=2.4Hz), 6.98 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=0.8Hz), 8.37 (1H, d, J=0.8Hz).

(製造例 4 6) 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

5 反応容器に 2-アミノ-4-クロロピリジン (5.0 g)、N-メチルピロリドン (40 ml)、2-ヒドロキシ-5-ニトロトルエン (11.9 g)、ジイソプロピルエチルアミン (20.1 g) を入れ、窒素雰囲気下、150℃で5日間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (200 ml) を加えて分配した。

10 。水層をジエチルエーテル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出した固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。固体をジエチルエーテル：酢酸エチル=1：1 で洗浄後、通気乾燥し、黄色固体として表記化合物 (4.36 g, 45.7 %) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 5.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.04 (2H, brs), 6.19 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.8 Hz).

ESI-MS (m/z): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (製造例 4 7) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.00 g, 4.08 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml, 8.16 mmol) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.768 ml) を滴下し、1時間攪拌した。氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.252 ml) を追加し、さらに30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (18.9 ml)、モルホリン (1.42 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル

: テトラヒドロフラン = 1 : 1 (150 ml) - 水 (100 ml) で分配した。水層を酢酸エチル : テトラヒドロフラン = 1 : 1 で抽出後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製し、無色固体として表記化合物 (772 mg, 52.8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.54 (4H, m), 6.67 (1H, m), 7.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.32 (1H, s), 9.38 (1H, s).

(製造例 48) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (775 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に電解鉄粉 (505 mg)、塩化アンモニウム (967 mg)、水 (10 ml) を加え、90°C で 20 分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液の不溶物をろ別し、ろ物を水、N, N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル : テトラヒドロフラン = 1 : 1 (200 ml) - 水 (100 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (5 ml) を加えて懸濁させた後、ジエチルエーテル (30 ml) を加えて希釈した。固体をろ取し、通気乾燥し、無色粉末として表記化合物 (184 mg, 26.1 %) を得た。母液を濃縮した残渣にジエチルエーテル (30 ml) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより、さらに淡黄色粉末として表記化合物 (207 mg, 29.3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.94 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.54 (4H, m),

5.01 (2H, m), 6.42-6.48 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s).

(製造例 49) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

5 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(1.00 g)のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml) を加え、氷浴撹拌下クロロギ酸フェニル (0.768 ml, 6.12 mmol) を滴下し、1.5 時間撹拌した。氷浴撹拌下クロロギ酸フェニル(0.252 ml)を追加し、0.5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)、ピロリジン  
10 (1.36 ml) を加え、室温で0.5 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水(100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル= 2 : 1 ~ 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色固体として表記化合物 (988 mg, 70.7 %) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.35 (4H, m), 6.66 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, m), 9.31 (1H, s).

(製造例 50) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

20 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (775 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に電解鉄粉 (505 mg)、塩化アンモニウム (967 mg)、水 (10 ml) を加え、90 °C で30 分間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ別した。ろ物を水、N, N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 ml) と  
25 水 (100 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル(10 ml)を加え、室温に放置した

。固体が析出した後、ここにジエチルエーテル(30 ml)加え、室温で2時間攪拌した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、粉末として表記化合物 (467 mg, 66.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 1.94 (3H, s), 3.34 (4H, m),  
5 5.01 (2H, m), 6.42-6.45 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

(製造例 5 1) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア

4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミンとトリエチル  
10 ルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) に、氷浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.384 ml, 4.08 mmol) を滴下し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にジメチルホルムアミド(20 ml)、N,N-ジエチル-1,3-プロパンジアミン (1.28 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水 (100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ  
15 トリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物として表記化合物 (794 mg, 96.9 %) を得た。

ESI-MS (m/z): 402 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 5 2) 1-[4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-メチル-4-ニトロフェ  
20 ノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア(794 mg)のエタノール(50 ml)溶液に電解鉄粉 (442 mg)、塩化アンモニウム(847 mg)、水(10 ml)を加え、90℃で1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。  
25 残渣に酢酸エチル (100 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：2～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1)で精製し、表題化合物(110 mg, 15 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.12 (2H, m), 5.03 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, brs), 9.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 372 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 53) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-エチルウレア

WO 02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン(707mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(15ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.523ml)、クロロギ酸フェニル(0.470ml)を滴下した後、徐々に室温まで攪拌下に昇温した。6時間後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝3：2)により精製し、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-フェノキシカルボニルアミノピリジン(920mg)を粗精製物として得た。この粗精製物をN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)に溶解させ、2Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(4.5ml)を加え、室温にて23時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン-酢酸エチル(5：1)を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(298mg, 32%)を白色結晶と

して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 3.37 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.8Hz), 7.98 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, brs).

5     (製造例 5 4)     4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - [(ピロリジン - 1 - イル) カルボニルアミノ] ピリジン

WO 0 2 / 3 2 8 7 2 に開示された 2 - アミノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン (471mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.348ml)、クロロギ酸フェニル (0.313ml)  
10     ) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にピロリジン (2ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサノール - 酢酸エチル (5 : 1)  
15     ) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (232mg, 35%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 4.00 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.01 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01  
20     (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 5 5)     1 - [4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - ジエチルウレア

WO 0 2 / 3 2 8 7 2 に開示された 2 - アミノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml)  
25     ) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液に N, N - ジ



メチルホルムアミド (2ml)、N, N-ジエチルアミン (0.5ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) に  
5 より精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 1) を加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (121.5mg, 36%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (6H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.36 (4H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, brs), 6.46 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, brs), 7.66 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

(製造例 56) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液に N, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、モルホリン (0.5ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ  
15 トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (172mg, 49%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.49-3.51 (4H, m), 3.72-3.80 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.58 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m).

(製造例 5 7) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、室温にて 1.5 時間攪拌した。この反応液に N, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、1-メチルピペラジン (0.555ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製して表記化合物 (234mg, 65%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 5 8) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-{1-[(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (471mg) を窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.523ml)、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (573mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1106mg) を加え、2.5 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.523ml)、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (573mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1106mg) を追加し、さらに

一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）により精製後、残渣にジエチルエーテル－ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物（644mg, 72%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 4.03 (2H, brs), 4.10-4.30 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 59) 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- {[1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- {1- [(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (447mg) に室温にて 0.11M フェニルアセチルイソチオシアネート-アセトニトリル溶液 (47ml) を加え、一晩攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）により精製し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (527mg) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.00-4.30 (2H, m), 6.23 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.87 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.13 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.61 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

(製造例 60) 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- (エトキシカルボニルアミノ) ピリジン

WO 02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (235.7mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸エチル (0.143ml) を滴下した後、室温にて9時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) により精製して4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-(ビスエトキシカルボニル)アミノピリジン (190mg, 50%) を無色油状物として得た。この4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-(ビスエトキシカルボニル)アミノピリジン (190mg) をエタノール (5ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を室温にて加えて15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:2) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (121mg, 79%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 4.03 (2H, brs), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, brs), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, brs).

(製造例61) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-シクロプロピルウレア

WO 02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) とシクロプロピルアミンから製造例53に準じた手法により表記化合物 (146mg, 46%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.40-0.60 (2H, m), 0.70-0.80 (2H, m), 2.71 (1H, m), 4.05 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.70-7.00 (4H, m), 7.03 (1H,

d, J=2.4Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 6 2) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]ウレア

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) と 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミンから製造例 5 3 に準じた手法により表記化合物 (154.7mg, 41%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.04 (6H, t, J=6.4Hz), 2.58 (4H, q, J=6.4Hz), 2.64 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 6.43 (1H, m), 6.70-7.25 (5H, m), 7.97 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, brs).

(製造例 6 3) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから製造例 5 3 に準じた手法により表記化合物 (137.8mg, 33%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.97 (2H, m), 4.01 (2H, brs), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz).

(製造例 6 4) 4-(4-{3-クロロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ]フェノキシ}ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-{1-[(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (196mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェ

ニル) マロニック アシド (260mg)、トリエチルアミン (0.184ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (584mg) を 50°C にて加えて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (234.1mg, 85.2%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.07 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.85-6.98 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 9.18 (1H, brs), 9.67 (1H, s), 9.92 (1H, s).

(製造例 65) ピロリジン-1-カルボチオイック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.185ml)、クロロチオギ酸フェニル (0.184ml) を滴下した後、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.074ml)、クロロチオギ酸フェニル (0.073ml) を追加した後、室温にて 40 分間攪拌した。反応液にピロリジン (0.530ml) を加え、一晚攪拌した。ピロリジン (0.530ml) を追加し、1 時間攪拌した。さらに反応液を 40°C に昇温して 35 分間攪拌後、50°C に昇温させ、2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:3)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(73.2mg, 19.8%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.80-2.30 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.02 (2H, m), 6.14 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.23 (1H, m).

(製造例66) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.399 mL, 4.77 mmol)を滴下し、室温で4時間45分攪拌した。氷冷下に、トリエチルアミン(0.222 mL)、クロロギ酸フェニル(0.200 mL)を追加し、40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン(0.111 mL)、クロロギ酸フェニル(0.100 mL)を追加し、40分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)、3-(モルホリン-4-イル)プロピルアミン(2.32 mL, 15.9 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 mL)と水(20 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取、酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物(359 mg, 0.884 mmol; 27.8%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.32 (4H, m), 3.15 (2H, dd, J=6.4, 6.4 Hz), 3.56 (4H, t, J=4.4 Hz), 5.36-5.39 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.82-6.89 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, brs), 9.06 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 67) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-[3-(1-メチルピペラジン-4-イル)プロピル]ウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol) を滴下し、室温で 4 時間 45 分攪拌した。トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL) を追加し、40 分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL) を追加し、室温で 40 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、3-(1-メチルピペラジン-4-イル)プロピルアミン (2.32 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1~20:3) により精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1~20:3) で精製し、無色粉末として表記化合物 (691 mg, 1.65 mmol, 51.9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.24-2.45 (10H, m), 3.13 (2H, m), 5.38 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.82-6.91 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.04 (1H, s).

(製造例 68) ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL,



4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol)を滴下し、室温で3.5時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン (0.444 mL)、クロロギ酸フェニル (0.399 mL)を追加して15分間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、ピペリジン (1.5 mL)を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL)、ピペリジン (1.0 mL)を加え、室温で36時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物 (462 mg, 1.33 mmol, 41.9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.44 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.38 (4H, m), 5.37 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.05 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 347 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例69) アゼチジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン (30 mL)に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol)を滴下し、室温で5時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL)を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL)を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、アゼチジン塩酸塩 (1.49 g, 15.9 mmol)、トリエチルアミン (2.66 mL, 19.1 mmol)を加

え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL)、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物 (492 mg, 1.54 mmol, 48.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.12 (2H, m), 3.93 (4H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.37 (2H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.8$  Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.99 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 70) 1 - [4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピル) ウレア

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol) を滴下し、室温で5時間攪拌した。トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL) を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL) を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、3 - (ジエチルアミノ) プロピルアミン (2.49 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL)、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物 (645 mg, 1.65 mmol, 51.8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.53 (2H, m), 2.38

(2H, t, J=7.2 Hz), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J=2.2, 6.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.00 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.19 (1H, brs), 9.07 (1H, s).

(製造例 7 1) 4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル

アミン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.50 g, 19.4 mmol) の N-メチルピロリドン (20 mL) 溶液に、3-メチル-4-ニトロフェノール (5.94 g, 38.8 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (13.5 mL, 77.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下 150°C で攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル (150 mL) - 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=1/2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル/メタノール=20/1) により精製することにより、褐色固体として表記化合物 (1.64 g, 34.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.54 (3H, s), 5.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.07 (2H, brs), 6.23 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz).

ESI-MS (m/z): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 7 2) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (553 mg, 2.26 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.471 mL, 3.38 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.424 mL, 3.38 mmol) を加え、20 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (8.0 mL)、モルホリン (0.786 mL, 9.02 mmol) を加え、

室温で11時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(60 mL)と水(60 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール(20 mL)に溶解し、電解鉄粉(505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム(967 mg, 18.1 mmol)、水(5 mL)を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1)により精製し、褐色油状物として表記化合物(283 mg, 38.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.05 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.13 (1H, s).

(製造例73) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(553 mg, 2.26 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液にトリエチルアミン(0.471 mL, 3.38 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.424 mL, 3.38 mmol)を加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(8.0 mL)、ピロリジン(0.753 mL, 9.02 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(60 mL)と水(60 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール(20 mL)に溶解し、電解鉄粉(505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム(967 mg, 18.1 mmol)、水(5 mL)を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1)により精製し、オレンジ色粉末として表記化合物(277 mg, 39.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.30 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

(製造例 7 4) 4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル

5 アミン

4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.64 g, 6.69 mmol) のメタノール (75 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 14.5 時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、褐色固体として表記化合物 (765 mg, 53.1 %) を得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 3.45 (2H, brs), 4.47 (2H, brs), 5.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

15

(製造例 7 5) N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (765 mg, 3.55 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 溶液に、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (770 mg, 3.91 mmol)、トリエチルアミン (0.544 mL, 3.91 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.73 g, 3.91 mmol) を加え、室温で 1.3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 mL) で分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル ~ 酢酸エチル/メタノール = 20/1 ~ 10/1) に付した。粗精製物にエタノール (0.5 mL)、ジエチルエーテル (10 mL) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し

20

25

た。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物 (805 mg, 57.5 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (3H, s), 3.52 (2H, s), 5.81 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.94 (2H, s), 6.14 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.17 (2H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.0, 9.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.62 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 76) 4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.0 g, 15.6 mmol) の  $N$ -メチルピロリドン (16 mL) 溶液に、5-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾトリフルオリド (4.85 g, 23.4 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (8.15 mL, 46.8 mmol) を加え、窒素雰囲気下  $150^\circ\text{C}$  で 6 2 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 (300 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘプタン/酢酸エチル=1/2~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製した。粗精製物をさらにシリカゲルろ過 (Fuji Silysia NH) に付した。ろ液を濃縮して得られた固体をジエチルエーテル:ヘキサン=1:1 に懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、褐色固体として表記化合物 (760 mg, 16.3 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.05 (1H, s), 6.15 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz).

(製造例 77) 4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

4- (4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (400 mg, 1.34 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (146 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として表記化合物 (201 mg, 55.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.27 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 5.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.19 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

(製造例 78) N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (201 mg, 0.747 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (221 mg, 1.12 mmol)、トリエチルアミン (0.156 mL, 1.12 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (496 mg, 1.12 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) により精製し、褐色油状物として表記化合物 (335 mg, 17.6 %) を得た

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.58 (2H, s), 4.71 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.27 (1H, s), 9.68 (1H, s).

(製造例 79) 1-ベンジルオキシ-3-メトキシ-4-ニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (15.71g) をN, N-ジメチルホルムアミド

(150ml) に溶解させ、60℃にて炭酸カリウム (16.59g)、ベンジルブロミド (14.27ml) を加えて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣 (35.09g) をメタノール (200ml) に溶解させ、炭酸カリウム (27.64g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣にジエチルエーテル (200ml) を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取り、通気乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (21.10g, 81%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.00 (1H, d, J=9.2Hz).

(製造例 80) 4-アミノ-3-メトキシフェノール

1-ベンジルオキシ-3-メトキシ-4-ニトロベンゼン (11.0g) をテトラヒドロフラン (100ml)、メタノール (100ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (5.0g) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、褐色粉末として表記化合物 (5.88g、定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.82 (3H, s), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz).

(製造例 81) 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-メトキシフェノキシ)ピリジン

4-アミノ-3-メトキシフェノール (5.88g) をジメチルスルホキシド (80ml) に攪拌下に溶解させ、窒素気流下に 60%水素化ナトリウム (1.6g) を徐々に加えた。20 分間攪拌後、2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57g) を加えて 160℃にて 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層



を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物（1.56g, 34%）を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.77 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.34 (2H, br), 5.91 (1H, d, J=2.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.52-6.56 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J=0.4, 8.0Hz), 7.90 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例 8 2） 2-アミノ-4-〔3-メトキシ-4-〔3-（2-フェニルアセチル）チオウレイド〕フェノキシ〕ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド（0.198ml）をアセトニトリル（10ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（292mg）を加え、同温で 3.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-アミノ-4-（4-アミノ-3-メトキシフェノキシ）ピリジン（231.3mg）を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製することにより表記化合物（158mg, 39%）を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.71 (3H, s), 3.77 (2H, s), 5.13 (2H, br), 5.86 (1H, d, J=2.4Hz), 6.25 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30-7.45 (6H, m), 7.70 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=6.0Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz).

（製造例 8 3） ベンジル N-（4-アミノフェニル）カルバメート

窒素雰囲気下、1, 4-ジアミノベンゼン（1.081g）をテトラヒドロフラン（50ml）に攪拌下に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（2.01ml）、クロロギ酸

ベンジル (1.71ml) を滴下し、徐々に室温まで昇温した。7 時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.093g, 45%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.56 (2H, brs), 5.18 (2H, s), 6.45 (1H, brs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m).

10 (製造例 84) ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]カルバメート

6-アミノ-4-クロロピリミジン (259mg) を 2-エトキシエタノール (10ml) に溶解させ、ベンジル N-(4-アミノフェニル)カルバメート (533mg)、2N 塩酸 (2ml) を加えて 120°C にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (313.1mg, 47%) を乳白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 5.72 (1H, m), 6.53 (1H, brs), 6.69 (1H, brs), 7.20 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (7H, m), 8.20 (1H, s).

25 (製造例 85) ベンジル N-{4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}カルバメート

ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]カル

バメート (313mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.78ml)、クロロギ酸フェニル (0.35ml) を滴下した後、室温にて 30 分間攪拌した。この反応液にピロリジン (1.0ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95: 5) により精製することにより、表記化合物 (210mg, 52%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.73 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.28-7.47 (10H, m), 8.28 (1H, d, J=1.2Hz).

(製造例 86) 4-(4-アミノフェニルアミノ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン

ベンジル N-{4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}カルバメート (210mg) をテトラヒドロフラン (5ml) -メタノール (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して 5 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン-酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (103mg, 71%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.55 (1H, brs), 6.68-6.71 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, s), 8.24 (1H, s).

(製造例 87) ベンジル N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)フェニル]カルバメート

2-アミノ-4-クロロピリジン (257mg) を 2-エトキシエタノール (10ml) に

溶解させ、ベンジル N- (4-アミノフェニル) カルバメート (533mg)、ピリジン ヒドロクロリド (462mg) を加えて 120°C にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル～ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (321.5mg, 48%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.28 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 5.76 (1H, s), 5.95 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.66 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.45 (7H, m), 7.79 (1H, d, J=6.0Hz).

(製造例 88) 4- (4-アミノフェニルアミノ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

ベンジル N- [4- (2-アミノピリジン-4-イルアミノ) フェニル] カルバメート (321mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.803ml)、クロロギ酸フェニル (0.36ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。この反応液にピロリジン (0.8ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 (950mg) をジメチルスルホキシド (5.0ml) に溶解させ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加えて 100°C にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製することにより、表記化合物 (116mg, 41%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 5.82 (1H, brs), 6.31 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 6.99-7.03 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=6.0Hz).

(製造例 89) 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン

2-フルオロ-4-ニトロフェノール (1.736g) をジメチルスルホキシド (10ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (400mg) を加え 20 分間攪拌した。その後、4-アミノ-6-クロロピリミジン (648mg) を加えて 100℃にて 45 分間攪拌した。反応液を 120℃まで加温し 1 時間 25 分攪拌した。その後、反応液を 140℃まで加温し一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (7ml) -ヘキサン (3.5ml) を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (201mg, 16.0%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.02 (1H, m), 7.06 (2H, brs), 7.60 (1H, dd, J=8.0, 8.8Hz), 8.04 (1H, m), 8.10-8.19 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=2, 10Hz).

(製造例 90) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.112ml)、クロロギ酸フェニル (0.100ml) を滴下した後、1.5 時間攪拌した。反応液にピロリジン (0.313ml) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝2:1) により精製した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (96.6mg, 69.5%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (4H, m), 3.51 (4H, m), 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.81 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.07-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, m).

(製造例 9 1) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

10. ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (610mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (610mg)、塩化アンモニウム (1.20g) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した後、不溶物をセライトを通してろ別した。ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (495mg, 88.6%) を淡黄色固体として得た。

20.  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (4H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, m), 6.43 (1H, m), 6.44-6.53 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.37 (1H, s).

(製造例 9 2) モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

25. 4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (89mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチ

ルアミン (0.099ml)、クロロギ酸フェニル (0.089ml) を滴下した後、室温で 45 分間攪拌した。反応液にモルホリン (0.249ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
5 。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (80.2mg, 62.0%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 (4H, m), 3.77 (4H, m), 7.36-7.44 (2H, m),  
10 7.74 (1H, d, J=0.8Hz), 8.06-8.16 (2H, m), 8.33 (1H, m).

(製造例 9 3) モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (107mg) にエタノール (5ml) - 水 (1ml)  
15 ) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (110mg)、塩化アンモニウム (220mg) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム  
20 クロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (82.4mg, 85.2%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.52 (4H, m), 3.74 (6H, m), 6.42-6.48 (1H, m),  
25 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.37 (1H, m).

(製造例 9 4) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (300mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.335ml)、クロロギ酸フェニル (0.301ml) を滴下した後、室温にて 45 分間攪拌した。反応液にピペリジン (0.446ml) を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (275.4mg, 63.5%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54-1.76 (4H, m), 3.50 (6H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.06-8.16 (2H, m), 8.32 (1H, s).

(製造例 95) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (273mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (275mg)、塩化アンモニウム (550mg) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 ~ 1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (235.8mg, 94.1%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (6H, m), 3.47 (4H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2, 12\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, m), 7.36 (1H, brs), 7.56



(1H, m), 8.36 (1H, m).

(製造例 9 6) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア

- 5 4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (500mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.418ml)、クロロギ酸フェニル (0.376ml) を滴下した後、室温で 1 時間 10 分攪拌した。氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.139ml)、クロロギ酸フェニル (0.125ml) を追加して 30 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.139ml)、クロロギ酸フェニル (0.125ml) を更に追加して 30 分間攪拌した。反応液に 2 M ジメチルアミン (メタノール溶液) (5.0ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (378.9mg, 15 59.0%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (6H, s), 7.41 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, brs).

(製造例 9 7) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア

- 20 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア (227mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (230mg)、塩化アンモニウム (460mg) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液 25 の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出

液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:3）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテル（4ml）-ヘキサン（4ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物（172mg, 83.4%）を淡黄色固体として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.05 (6H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.32 (1H, brs), 7.60 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

- 10 （製造例 98） N- { 4 - [ 6 - [ 3 , 3 - ジメチルウレイド ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 3 - フルオロフェニル } マロニック アシド ベンジルエステル  
窒素雰囲気下、3 - [ 6 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] - 1 , 1 - ジメチルウレア (92.0mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル (184.0mg)、トリ  
15 エチルアミン (0.132ml)、( 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) [ トリ ( ジメチルアミノ ) ] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (419mg) を 50°C にて加えて、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素  
20 ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物（119.4mg, 80.8%）を無色油状物として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.06 (6H, s), 3.53 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.12-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, dd,  $J=2, 12\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 9.32 (1H, brs).

- 25 （製造例 99） N- { 4 - [ 6 - ( 3 , 3 - ジメチルウレイド ) ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 3 - フルオロフェニル } マロニック アシド

N- { 4- [ 6- [ 3, 3-ジメチルウレイド] ピリミジン-4-イルオキシ] -  
3-フルオロフェニル} マロニック アシド ベンジルエステル (119mg) をテト  
ラヒドロフラン (3ml) -メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10  
%パラジウム炭素 (54mg) を加え、系内を水素置換して 1 時間攪拌した。系内を窒  
素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチ  
ルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥するこ  
とにより表記化合物 (76.8mg, 79.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.17 (1H, brs), 3.18-3.54 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.2Hz), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=1.2Hz), 9.56 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

(製造例 100) N- (3-フルオロ-4- { 6- [(ピロリジン-1-カルボ  
ニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド ベ  
ンジルエステル

窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [ 6- (4-アミノ-  
2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (290mg) を N, N-ジ  
メチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステ  
ル (534mg)、トリエチルアミン (0.383ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾ  
ール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ) ]ホスホニウム ヘキサフルオロ  
ホスフェート (1.22g) を 50°C にて加え 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却した  
後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し  
、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:2) により精  
製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (523.7mg, 定量的) を  
淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 5.24

(2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.39 (4H, m), 7.68 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.34 (1H, m), 9.33 (1H, brs).

(製造例 101) N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド

5 N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド ベンジルエステル (430mg) をテトラヒドロフラン (13ml) -メタノール (13ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (191mg) を加え、系内を水素置換して 30 分間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を  
10 減圧濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加え懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (361.5mg, 定量的) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.10-3.50 (7H, m), 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

15 (製造例 102) [1, 4'] ビピペリジニル-1'-カルボキシリック アシド [6-(4-ニトロ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (40mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.045ml)、クロロギ酸フェニル (0.040ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン (108mg) を加えて 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
25 溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:2) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (43.9mg, 61.7%) を黄色

固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36–1.82 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.52 (5H, m), 2.94 (2H, m), 4.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, m).

5      (製造例 103)    4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリ  
ック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イ  
ル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (50mg) を  
窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.056ml)  
10      )、クロロギ酸フェニル (0.050ml) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応  
液を減圧濃縮し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4-  
(ピロリジン-1-イル) ピペリジン (123mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。  
反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
15      燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:5) により精製した。溶媒  
を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン  
-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)  
ピリミジン-4-イル] アミドを粗精製物として得た。この粗精製物 (86mg) をテ  
20      トラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に  
10%パラジウム炭素 (43mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒  
素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキ  
サン：酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮す  
25      ることにより表記化合物 (53.5mg、66.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.81 (2H, m),

2.14 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.97 (2H, m), 5.30-5.42 (2H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 6.46 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.23 (1H, m), 8.37 (1H, m), 9.75 (1H, brs).

(製造例 104) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.336ml)、クロロギ酸フェニル (0.302ml) を室温で滴下した後、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、N-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (0.300ml) を加え、室温で一晩攪拌した。N-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (0.200ml) を追加した後、室温で 1 日攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1) により精製した。溶媒を減圧濃縮することにより 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレアを粗精製物として得た。この粗精製物 (357mg) をテトラヒドロフラン (8ml) -メタノール (8ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (170mg) を加え、系内を水素置換して 2 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (2:1) を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気

乾燥することにより表記化合物 (91.0mg、27.3%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.50 (2H, brs), 2.66 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.0Hz), 3.64-3.80 (2H, m), 6.39-6.53 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=1.2, 5.6Hz), 9.30 (1H, brs).

(製造例 105) [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミックアシドフェニルエステル

窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (400mg) をテトラヒドロフラン (16ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.669ml)、クロロギ酸フェニル (0.602ml) を加えた後、反応液を室温まで昇温させて 10 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4ml) -ヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (396mg, 66.8%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.14-7.25 (2H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=0.8Hz), 8.06-8.18 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=0.8Hz), 8.93 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) (neg.): 369 [M-H]<sup>-</sup>.

(製造例 106) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア  
[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミックアシドフェニルエステル (200mg) をテトラヒドロフラン (16ml) に溶解さ

せた。攪拌下に 1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン (0.236ml) を加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア粗生成物 (218mg) を得た。この粗生成物 (218mg) をメタノール (5ml) -テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (115mg) を加え、系内を水素置換して 3 時間攪拌した。触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (91.0mg, 45%) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.56-1.74 (2H, m), 1.80 (2H, ddd, J=3.6, 12, 12.4Hz), 2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.86-3.00 (5H, m), 3.74 (2H, brs), 4.18 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.61 (1H, m), 8.34 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 107) 4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (20 g) のエタノール (200 mL) -テトラヒドロフラン (125 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (6.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 4.5 時間攪拌した。触媒をろ別し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色固体として表記化合物 (16.1 g, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.38 (2H, m), 6.34 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=8.4, 10.4 Hz), 8.78 (1H, s).

(製造例 108) 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン



窒素気流下、水素化ナトリウム (1.1 g) をジメチルスルホキシド (60 mL) に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 4-クロロ-2-ピリジナミン (2.9 g)、ついで 4-アミノ-3-フルオロフェノール (3.6 g, 28 mmol) を加え、窒素気流下、150℃で9時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に 10%アンモニア水 (150 mL) と酢酸エチル (350 mL) を加えて分配した。有機層を 10%アンモニア水 (150 mL) で2回洗浄した。あわせた水層を酢酸エチル (150 mL) で再抽出した。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水 (100 mL) で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色固体として表題化合物 (1.3g, 26%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.11 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.87 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J=8.8, 10.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J=4.4, 11.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6 Hz).

ESI-MS (m/z): 220 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 109) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (500 mg) のテトラヒドロフラン (23 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.318 mL) を加えた。氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル (0.357 mL, 2.28 mmol) を加え、窒素雰囲気下1時間20分攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、モルホリン (0.994 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。得られた固体に酢酸エチル:ジエチルエーテル(1:10)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表  
 5 記化合物(48 mg, 6.3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.74 (1H, ddd, J=2.4, 9.4, 9.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J=9.4, 9.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.19 (1H, s).

10 (製造例 110) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にトリエチルアミン(0.223 mL)を加え、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル(0.200 mL)を加え、窒素雰囲気下2時間攪拌した。反  
 15 応液を減圧下に濃縮した。残渣に室温でN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)、ピロリジン(0.667 mL)を加え、室温で21時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色油状物として表記化合物(94  
 20 mg, 13%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 5.15 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.81 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 12.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.61  
 25 (1H, s).

(製造例 111) メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

塩化チオニル (500 mL) を室温で攪拌し、ピコリン酸 (200 g) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、反応液を 85°C で 20 分間攪拌した。さらに 100°C で 157 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧留去した。氷冷下、残渣にメタノール (500 mL) をゆっくりと加えた。氷冷浴中 1 時間攪拌した後、室温で 17.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル：テトラヒドロフラン = 2 : 1 (1.0 L) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (500 mL) で 2 回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にヘキサン (200 mL)、ジエチルエーテル (40 mL) を加えて、室温で 13 時間攪拌した。析出した固体をろ取、ろ物をヘキサン (100 mL)－ジエチルエーテル (20 mL) 混合溶媒で 2 回洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色固体として表題化合物 (182 mg, 65.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.99 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz).

(製造例 112) メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (200 mg)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (202 mg)、クロロベンゼン (0.6 mL) の混合物を、窒素雰囲気下 120°C で 2 時間 20 分攪拌した。反応液を室温まで冷却後、固化した反応混合物を少量の N, N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) に付した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物 (94 mg, 27.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.89 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=1.6, 5.6 Hz), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.29 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6 Hz).

(製造例 1 1 3) メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジ  
ン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシ  
レート (200mg) のメタノール (40 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素を加え、水素  
5 雰囲気下、室温で 4.5 時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を  
減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エ  
チル)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体 (181  
mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m),  
10 6.98 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

(製造例 1 1 4) メチル 4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェ  
ニルカルバモイル)アセトアミノ]}フェノキシ}ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシ  
レート (179 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に N-(4-フ  
15 ルオロフェニル)マロニック アシド (202 mg, 1.02 mmol)、ベンゾトリアゾール  
-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフ  
エート (453 mg, 1.02 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 21 時間攪拌した。  
反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和食塩水 (50 mL) で分配した。有機層を飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
20 た。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;  
酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、目的物画分を濃縮した。  
得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥し  
、淡褐色粉末として表題化合物 (96.3 mg, 31.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.59 (2H, s), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.8$   
25 Hz), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.49 (1H, d,  
 $J=2.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=5.0, 8.8$  Hz), 8.09 (1H, m), 8.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz),

10.14 (1H, s), 10.26 (1H, s).

(製造例 1 1 5) 4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-カルボン酸

メチル 4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-カルボキシレート (96.3 mg) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、水 (0.50 mL)、水酸化リチウム-水和物 (15.7 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (30 mL) を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 mL) -テトラヒドロフラン (100 mL) を加えた後、分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後した。溶媒留去して得られた固体をヘキサンに懸濁させてろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡黄色固体として表記化合物の粗体 (99.5 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.60 (2H, s), 7.08-7.11 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.37 (2H, dd, J=2.4, 11.4 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 8.09 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.15 (1H, s), 10.27 (1H, s).

(製造例 1 1 6-1) 2-(トリメチルシリル) エチル (4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-イル)カルバメート

(製造例 1 1 6-2) N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] -N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-カルボン酸 (93.2 mg, 0.218 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0759 mL, 0.545 mmol)、2-(トリメチルシリル) エタノール (0.0344 mL, 0.240 mmol) を加えた。室温でジフェニルホスホリルアジド (0.0517 mL, 0.240 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で30分間、110℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却

後、酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で分配した。  
。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得ら  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢  
酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1) で精製することにより、2- (ト  
5 リメチルシリル) エチル (4- {3-フルオロ-4- [2- (4-フルオロフェニ  
ルカルバモイル) アセチルアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-イル) カルバメート  
(製造例 116-1) (24.0 mg, 20.3 %) と N- [4- (2-アミノピリジン-4-  
イルオキシ)-2-フルオロフェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) マロナ  
ミド (製造例 116-2) (31.2 mg, 35.9 %) をそれぞれ得た。

10 (製造例 116-1)  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.02 (9H, s), 0.99-1.03  
(2H, m), 3.59 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=1.6, 6.0$  Hz),  
6.86-6.90 (2H, m), 6.98 (2H, dd,  $J=4.4, 4.8$  Hz), 7.51 (2H, dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz),  
7.58 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, brs),  
9.25 (1H, brs), 9.43 (1H, brs).

15 (製造例 116-2)  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.61 (2H, s), 4.65 (2H,  
brs), 5.95 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.26 (1H, dd,  $J=2.2, 6.0$  Hz), 6.29-6.88 (2H,  
m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.12 (1H, dd,  
 $J=9.0, 9.0$  Hz), 9.34 (1H, s), 9.49 (1H, s).

(製造例 116-2) の別途合成法を以下に記載する。

20 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (100 mg)  
の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に N- (4-フルオロフェニル)  
マロニック アシド (189mg)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメ  
チルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (424 mg) を加え、室温  
で攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和食塩水 (80 mL) に分配した。水  
25 層を酢酸エチル (50 mL) で抽出後、あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色結晶として表題化合物(182 mg, 66.1 %)を得た。

(製造例 117) メチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート(851 mg)のテトラヒドロフラン(200 mL)溶液に水酸化パラジウム(309 mg、パラジウムとして20%含有)を加え、水素雰囲気下室温で2.5時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を液量約20 mLまで減圧下に濃縮した。ここに水(15 mL)、アセトン(30 mL)、炭酸ナトリウム(771 mg)を加え、氷冷浴中で攪拌した。ここに塩化ベンジルオキシカルボニル(0.449 mL)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル(200 mL)と飽和食塩水(100 mL)を加えて分配した。水層を酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：2～酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物(738 mg, 64 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=2.4, 5.4$  Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 6.40 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.20 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=5.4$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 419  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 118) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

メチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート(1.02 g)をエタノール(25 mL)－メタノール(50 mL)－N,N-ジメチルホルムアミド(7.5 mL)混合溶媒に溶解させ、水(7.5 mL)を

加えた。室温で攪拌下、ここに水酸化リチウム一水和物(185 mg)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に1 N塩酸(30 mL)を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(100 mL)－テトラヒドロフラン(100 mL)混合溶媒を加えて分配した。有機層を飽和食塩水(50 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をジエチルエーテル(20 mL)－ヘキサン(20 mL)混合溶媒に懸濁させた。固体をろ取り、ろ物を通気乾燥することにより、淡褐色固体として表記化合物(846 mg, 86.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.18 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.24-7.46 (8H, m), 7.75 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.59 (1H, s).

10 (製造例 119-1) ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート

(製造例 119-2) 2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート

15 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸(2.85 g)のN-メチルピロリドン(30 mL)溶液にトリエチルアミン(2.59 mL), 2-(トリメチルシリル)エタノール(1.28 mL)を加え、さらにジフェニルホスホリルアジド(2.59 mL)を加えた。窒素雰囲気下、室温で1時間、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル(100 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製した。二つの目的物画分をそれぞれ濃縮した。黄色固体として2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート (製造例 119-2; 747 mg, 20.2%)、褐色固体としてベンジ

20

25



ル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カ  
ルバメート (製造例 119-1; 618 mg, 23.5 %) を得た。

(製造例 119-2);

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.06 (9H, m), 1.03 (2H, m), 4.24 (2H, m), 5.23  
(2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.66-6.93 (3H, m),  
7.34-7.42 (5H, m), 7.61 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m).

ESI-MS : 520 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 119-1);

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0  
Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.34-7.42  
(5H, m), 7.94 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10 (1H, m).

ESI-MS : 354 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 120) ベンジル {4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジ  
ン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニ  
ル] カルバメート (163 mg, 0.461 mmol) のテトラヒドロフラン (4.50 mL) 溶液に  
トリエチルアミン (0.128 mL, 0.918 mmol) を加え、クロロギ酸フェニル (0.0872  
mL, 0.695 mmol) を滴下し、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、  
残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、ジメチルアミン塩酸塩 (188 mg,  
2.31 mmol)、トリエチルアミン (0.386 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応  
液に酢酸エチル (50 ml) と水 (30 ml) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30  
mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタ  
ノール=20:1) で精製し、淡黄色粉末として目的物 (165 mg, 47.5 %) を得た  
。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.02 (6H, s), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0,

6.0 Hz), 6.87–6.90 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.25–7.42 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 425 [M+H]<sup>+</sup>, 447 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 1 2 1) 1 – [4 – (2 – アミノピリジン – 4 – イルオキシ) – 2 – フ  
ルオロフェニル] – 3 – [2 – (4 – フルオロフェニル) アセチル] チオウレア

2 – (トリメチルシリル) エチル [4 – (4 – ベンジルオキシカルボニルアミノ  
– 3 – フルオロフェノキシ) ピリジン – 2 – イル] カルバメート (222 mg) のテト  
ラヒドロフラン (7.0 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (71.2 mg) を入れ、水素  
雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ物をメタノール (5.0 mL) で  
洗浄した。別容器に、4 – フルオロフェニル酢酸 (103 mg)、塩化チオニル (0.448  
mL) を加え、90°C で 30 分間攪拌し、これを減圧下濃縮した。残渣をアセトニト  
リル (5.0 mL) に溶解させ、チオシアン酸カリウム (130 mg, 1.34 mmol) を加え  
、50°C で 1 時間攪拌した。この反応液を、室温で、先のろ液に加え、室温で 1 時  
間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配  
した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
た。溶媒留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解させた後、1  
M テトラブチルアンモニウム フロリド – テトラヒドロフラン溶液 (0.891 mL) を  
加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M テトラブチルアンモニウム  
フロリド – テトラヒドロフラン溶液 (0.1 mL) を追加し、室温で 30 分間攪拌した。  
さらに 1 M テトラブチルアンモニウム フロリド – テトラヒドロフラン溶液 (0.5  
mL) を追加し、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30  
mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル  
~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、淡黄色油状物として  
目的物 (75.4 mg, 43.5 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.73 (2H, s), 4.52 (2H, m), 6.02 (1H, dd,  $J=0.4, 2.0$  Hz), 6.31 (1H, dd,  $J=2.0, 5.8$  Hz), 6.88–6.92 (2H, m), 7.08–7.13 (2H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.98 (1H, dd,  $J=0.4, 5.8$  Hz), 8.26 (1H, m), 8.98 (1H, brs), 12.30 (1H, s).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 1 2 1) の別途合成法を以下に記載する。

4-フルオロフェニル酢酸 (482 mg) を塩化チオニル (1.09 mL) に溶解し、60°C で1時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニル (1.09 mL) を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。残渣をアセトニトリル (34.2 mL) に溶解し、チオシ  
10 アン酸カリウム (607 mg) を加え、50°C で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (500 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) と酢酸エチル (100 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶  
15 出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体 (945 mg, 粗収率 42.9 %) を得た。この粗体 (220 mg) にエタノール (0.5 mL) - ジエチルエーテル (2.5 mL) を加え、結晶を析出させた。これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡褐色結晶として表記化合物 (42 mg) を  
20 得た。

(製造例 1 2 2) 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-フェニルアセチルチオウレア

2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバメート (200 mg) のテトラ  
25 ヒドロフラン (20 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (85.6 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で25時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した

ろ液を 20 mL になるまで濃縮した。別容器に、2-フェニルアセチル クロリド (0.0862 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液、チオシアン酸カリウム (117 mg) を加え、窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却した。ここに、先の濃縮したろ液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物 (250 mg) を得た。この淡黄色油状物をテトラヒドロフラン (0.80 mL) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.804 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.804 mL) を追加して、室温でさらに30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製し、無色粉末として表記化合物 (58.9 mg, 37 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.75 (2H, s), 4.83 (2H, brs), 6.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.32 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25-8.29 (1H, m), 8.87 (1H, brs), 12.34 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 397 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 122) の別途合成法を以下に記載する。

2-フェニルアセチル クロリド (0.378 mL, 3.00 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (583 mg, 6.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、50℃で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (438 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) と酢酸エチル (100 mL) で分配した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (271 mg, 34.2 %) を得た。

(製造例 123) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (200 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.197 mL) を加え、クロロギ酸フェニル (0.107 mL) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、1-メチル-4-(メチルアミノ) ピペリジン (0.329 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (117 mg, 40.7 %) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63-1.67 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88-2.92 (5H, m), 4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.85-6.92 (3H, m), 7.22 (1H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, m).  
 ESI-MS (m/z): 508 [M+H]<sup>+</sup>, 530 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 124) 3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア  
 ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジ

ン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバメート (110 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (46.2 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、40 mL になるまで濃縮し、淡黄色の溶液として目的物のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) を得た。反応は定量的に進行したものとして、次反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 374 [M+H]<sup>+</sup>, 396 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 125) 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.00g) をN-メチルピロリドン (31.8ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、4-ニトロフェノール (6.51g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (15.9ml) を加えて 150°C にて 3 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (32ml) で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (764mg, 21.2%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.54 (2H, brs), 6.11 (1H, s), 6.35 (1H, m), 7.17 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.27 (2H, m).

(製造例 126) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (490mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.886ml)、クロロギ酸フェニル (0.798ml) を滴下した後、20 分攪拌した。反応液にピロリジン (1.42ml) を加え、40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃

縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：3）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（639mg，91.8%）を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.98 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.08 (1H, brs), 7.19 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.4Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (2H, m).

（製造例 1 2 7） ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (636mg) をテトラヒドロフラン (18ml) -メタノール (18ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (412mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル (10ml) -ヘキサン (10ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、吸引乾燥することにより表記化合物 (524.9mg, 90.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (2H, m), 6.90 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.99 (1H, m).

（製造例 1 2 8） 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア

2-アミノ-4-(ニトロフェノキシ)ピリジン (761mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (14ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (1.16ml)、クロロギ酸フェニル (1.05ml) を滴下した後 30 分攪拌した。反応液に 2 Nジメチルアミン (メタノール溶液) (6.95ml) を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（609mg, 72.5%）を褐色固体として得た。

- 5  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (6H, s), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.28 (2H, m).

(製造例 1 2 9) 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1, 1-ジメチルウレア

- 10 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1, 1-ジメチルウレア (607mg) をテトラヒドロフラン (20ml) -メタノール (20ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (236mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (529.5mg, 96.7%) を得た。

- 15  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (6H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.11 (1H, brs), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

(製造例 1 3 0) [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミックアシド フェニルエステル

- 20 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (600mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (12ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.09ml)、クロロギ酸フェニル (0.979ml) を滴下した後、20 分攪拌した。反応液にモルホリン (1.81ml) を加え、25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾
- 25



燥することにより表記化合物 (854mg, 93.8%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.73 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.14–7.24 (4H, m), 7.32–7.46 (3H, m), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.27 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, brs).

5      (製造例 1 3 1)    モルホリンー４ーカルボキシリック アシド [４ー(４ーニトロフェノキシ)ピリジンー２ーイル] アミド

10      [４ー(４ーニトロフェノキシ)ピリジンー２ーイル]カルバミック アシド フェニルエステル (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (7ml) に溶解させ、モルホリン (0.187ml) を加えた後、一晚攪拌した。反応液にモルホリン (0.187ml) を追加し、2 時間 15 分間攪拌した。反応液を 50°C まで昇温し、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより表記化合物 (152mg, 61.9%) を褐色固体として得た。

15       $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.49 (4H, m), 3.73 (4H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.75 (1H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, m), 8.30 (1H, m).

20      (製造例 1 3 2)    モルホリンー４ーカルボキシリック アシド [４ー(４ーアミノフェノキシ)ピリジンー２ーイル] アミド

25      モルホリンー４ーカルボキシリック アシド [４ー(４ーニトロフェノキシ)ピリジンー２ーイル] アミド (227mg) にエタノール (10ml) – 水 (2ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (150mg)、塩化アンモニウム (300mg) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル–テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶

媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（6ml）－ヘキサン（12ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（81.3mg, 59.3%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.48 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.71 (4H, m), 6.44-6.56 (1H, m), 6.71 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 7.99 (1H, m).

（製造例 133） 4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック アシド [4－（4－アミノフェノキシ）ピリジン－2－イル] アミド

[4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル]カルバミック アシド フェニルエステル（100mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2ml）に溶解させ、4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン（148mg）を加えた後、50 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:2～1:8）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより 4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック アシド [4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル] アミドを粗生成物として得た。

4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック アシド [4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル] アミド（117mg）をテトラヒドロフラン（3ml）－メタノール（3ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（61mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（2ml）－ヘキサン（2ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通

気乾燥することにより表記化合物 (59.5mg、54.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 5.04-5.15 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 9.06 (1H, brs).

(製造例 134) 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミック アシド フェニルエステル (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (144mg) を加えた後、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~1:8) により精製し、溶媒を減圧濃縮、減圧乾燥することにより 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミドを粗生成物として得た。

4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (121mg) をテトラヒドロフラン (3ml) -メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (61mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (84.8mg、75.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.78 (8H, m), 1.86 (2H, m), 2.38-2.54 (5H, m), 2.85 (2H, m), 3.65 (2H, brs), 4.12 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz),

6.66-6.76 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 135) 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

- 5 [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミック アシド フェニルエステル (150mg) を窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (0.186ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40ml) - 飽和塩化アンモニウム水溶液 (10ml) で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗
- 10 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (117.7mg, 71.5%) を粗精製物として得た。
- 15 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレアをテトラヒドロフラン (4ml) - メタノール (4ml) に溶解後、窒素雰囲気攪拌下、10%パラジウム炭素 (65mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 20 (Fuji Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下濃縮することにより表記化合物 (113.5mg, 定量的) を無色粉末として得た。
- $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.25-1.32 (1H, m), 1.77 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.84-2.96 (6H, m), 3.65 (2H, brs), 4.20 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.14 (1H, brs), 7.62 (1H, m), 8.00
- 25 (1H, d, J=6.0Hz).
- ESI-MS (m/z) : 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 1 3 6) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (169mg) にメタノール (5ml) - テトラヒドロフラン (5ml) を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して 2 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、表記化合物 (168mg, 定量的) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 3.80-4.00 (3H, m), 6.40-6.55 (3H, m), 6.90-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz).

(製造例 1 3 7) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン (1.12 ml)、クロロギ酸フェニル (0.906 ml) を加え、これを氷冷下 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に N,N-ジメチルホルムアミド (16 ml)、モルホリン (1.4 ml) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 ml)、水 (100 ml) を加えてこれを分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水、1 N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた固体をジエチルエーテル (50 ml) に懸濁させた。この固体をろ取り、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表記化合物 (941 mg, 64.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.42 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.19 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.43 (1H, dd, J=2.4, 10.4 Hz), 9.44 (1H, s).

(製造例 138) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フル  
オロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピ  
リジン-2-イル]アミド (941mg) のエタノール (50 ml) 懸濁液に、水 (10 ml)  
5 、電解鉄粉 (581 mg)、塩化アンモニウム (1.11 g)、N, N-ジメチルホルムアミ  
ド (0.75 ml) を加え、90℃で30分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物  
をろ別した。ろ物を水、N, N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄し、ろ液を減圧  
濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 ml)、水 (100 ml) を加えてこれを分配した。水  
層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫  
10 酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~  
酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。目的物  
画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (759 mg, 87.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.44 (2H, m),  
15 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 6.54 (1H, dd,  
J=2.4, 5.6 Hz), 6.95 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz),  
9.20 (1H, s).

(製造例 139) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジ  
ン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (50mg)  
20 ) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にト  
リエチルアミン (0.0697ml)、クロロギ酸フェニル (0.0627ml) を加え、室温にて  
30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホ  
ルムアミド (2ml)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン  
25 (115mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモ  
ニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水

で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝2:1～1:1～酢酸エチル：エタノール＝19:1）で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（55.7mg, 66.2%）を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.08 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (4H, q, J=7.2Hz), 2.94 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.0Hz), 7.39 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.10 (2H, m), 8.29 (1H, s), 11.70 (1H, brs).

(製造例 140) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア (54.0mg) をテトラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させた。反応液に 10%パラジウム炭素 (27.2mg) を加え、反応系内を水素置換した後、一晚攪拌した。反応系内を窒素置換後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～酢酸エチル) で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (34.3mg, 68.6%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=7.2Hz), 1.79 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=6Hz), 2.67 (4H, q, J=7.2Hz), 2.91 (3H, m), 3.39 (2H, m), 3.70 (2H, brs); 6.45 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.97 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.33 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>

(製造例 141) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (230 mg) のテトラヒドロフラン (6.50 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.181 ml) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.123 mL) を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml)、4-(1-ピロリジニル) ピペリジン (301 mg) を加え、室温で11時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) と水 (30 ml) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (165 mg, 47.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 3.00 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 534 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 142) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド  
ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート (91 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (36.4 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3.5時間攪拌した。ここにエタノール (5.0 ml) を加え、水素雰囲気下室温でさらに1.5時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量のテトラヒドロフランで洗浄し、表記化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。これを乾固直前まで濃縮した。精製せずに次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 1) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオ



ロー 4 - (3 - フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン - 4 - イ  
ル} アミド

窒素雰囲気下、2 - フェニルアセチル クロリド (0.079 ml) をアセトニトリル (3 ml) に溶解させ、60°Cにてチオシアン酸カリウム (116.6 mg) を加え、同温で  
5 2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェ  
ノキシ) - 6 - [(ピロリジン - 1 - イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (76.0 mg)  
) - アセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留  
10 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:  
酢酸エチル = 1 : 4) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエ  
チルエーテル (3 ml) - ヘキサン (3 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通  
気乾燥することにより、表題化合物 (53.8 mg, 45.3%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.74 (2H, s),  
15 7.42-7.50 (8H, m), 7.71 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.83 (1H, m),  
8.51 (1H, m), 12.43 (1H, s).

(実施例 2) モルホリン - 4 - カルボキシリック アシド { 6 - [ 2 - フルオ  
ロー 4 - (3 - フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン - 4 - イ  
ル} アミド

窒素雰囲気下、2 - フェニルアセチル クロリド (0.064 ml) をアセトニトリル  
(3 ml) に溶解させ、60°Cにてチオシアン酸カリウム (94.8 mg) を加え、同温  
で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、モルホリン - 4 - カルボキシリック  
アシド [6 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イル]  
アミド (65.0 mg) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応  
25 液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（３ ｍｌ）－ヘキサン（３ ｍｌ）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（５４．４ ｍｇ， ５４．６ ％）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.53 (4H, m), 3.75 (6H, m), 7.42-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.44 (1H, s).

（実施例３） ピロリジン－１－カルボキシリック アシド [６－（２－フルオロ－４－{３－[２－（４－フルオロフェニル）アセチル]チオウレイド}フェノキシ）ピリミジン－４－イル]アミド

窒素雰囲気下、２－（４－フルオロフェニル）アセチル クロリド（１３５ ｍｇ）をアセトニトリル（５ ｍｌ）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（１５２ ｍｇ）を加え、同温で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－[(ピロリジン－１－イル)カルボニルアミノ]ピリミジン（９９．６ ｍｇ）のアセトニトリル（３ ｍｌ）溶液を加え、１５分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（５ ｍｌ）－ヘキサン（５ ｍｌ）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（１１１．８ ｍｇ， ６９．５ ％）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.83 (2H, m), 7.18 (2H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.46-7.50 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=12.4Hz), 8.40 (1H, s), 9.43 (1H, brs), 11.79 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例 4) モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (103mg) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (116 mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (79.5 mg) -アセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml) -ヘキサン (5 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (71.9 mg, 56.9 %) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.53 (4H, m), 3.71 (2H, m), 3.75 (4H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.43 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

(実施例 5) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.068ml) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (100mg) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (114mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢

酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (88.8mg, 50.8%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.18-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

(実施例6) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (92mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (104mg) を加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (118mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (98.4mg, 52.5%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.71 (2H, s),

7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例 7) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェ  
5 ニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1, 1-  
ジメチルウレア

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (148mg) をアセト  
ニトリル (5ml) に溶解させ、60°Cにてチオシアン酸カリウム (167mg) を加え、同  
温で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1-[4-(4-アミノ-2-フ  
10 ルオロフェノキシ) ピリミジン-6-イル]-3-ジメチルウレア (100mg) -ア  
セトニトリル (3ml) 溶液を加え、40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水  
、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮  
して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢  
15 酸エチル=1:2) により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル (1.5ml)  
) -ヘキサン (1.5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することによ  
り表題化合物 (125.7mg, 75.3%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.95 (6H, s), 3.83 (2H, s), 7.19 (2H, m),  
7.30-7.50 (5H, m), 7.88 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.60 (1H, s), 11.79 (1H, brs),  
20 12.41 (1H, brs).

(実施例 8) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック  
アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェ  
25 ノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.053ml) をアセトニトリル (4ml) に溶解させ、60°Cにてチオシアン酸カリウム (77.7mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、得られた残渣に 4-（ピロリジン-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド (49.0mg) 5  
 -アセトニトリル (5ml) 溶液を窒素雰囲気下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=19：1) により精製した。得られた粗精製物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=19：1) により精製し、目的物画 10  
 分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (0.5ml) -ヘキサン (1.0ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (8.1mg, 11.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.48-1.70 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.97 (2H, m), 15  
 2.25 (1H, m), 2.59 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, m), 7.18-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

(実施例9) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-（4-（3- [2-（4-フルオロフェニル）アセチル] チオウレイド} フェノキシ）ピリジン-2-イル] アミド 20

窒素雰囲気下、2-（4-フルオロフェニル）アセチル クロリド (72.5mg) をアセトニトリル (2ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (81.6mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、4-（4-アミノフェノキシ）-2- [（ピロリジン-1-イル）カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、 25

飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：3）により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル（0.5ml）－ヘキサン（1.5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物（15.8mg, 19.1%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.96 (4H, m), 3.45 (4H, m), 3.70 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, brs), 7.11 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.57 (1H, m), 12.26 (1H, brs).

(実施例 10) 4- {2-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド（0.73ml）をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（107mg）を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-（4-アミノ-2-クロロフェノキシ）-2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン（122mg）-アセトニトリル（5ml）溶液を加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：4～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物（66.7mg, 36%）を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.75-1.85 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.30 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz),

7.63 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz),  
8.68 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.44 (1H, s).

(実施例 1 1) 4- {2-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウ  
レイド] フェノキシ} -2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリ  
ジン

5 窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.93ml) をアセトニトリル (5ml  
に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (137mg) を加え、同温で3時間攪  
拌した。反応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ) -  
2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (164mg) -アセトニ  
10 トリル (5ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩  
水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル= 1 :  
4 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にヘキサン/酢酸エ  
15 チル (1 / 5) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題  
化合物 (115mg, 47%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.83  
(2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.8,  
8.8Hz), 8.09 (1H, d, J=2.8Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s), 11.81 (1H,  
20 s), 12.43 (1H, s).

(実施例 1 2) 4- {2-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウ  
レイド] フェノキシ} -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリ  
ミジン

25 窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.86ml) をアセトニトリル (5ml  
に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (127mg) を加え、同温で3時間  
攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ)



ー 6 ー [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (145mg) - アセ  
 トニトリル (5ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和  
 炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得  
 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチ  
 ル = 1 : 2) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル/ヘ  
 キサン (1 / 2) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより  
 表題化合物 (122mg, 55%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83  
 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, d, J=0.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz),  
 8.00 (1H, d, J=2.4Hz), 8.39 (1H, d, J=0.8Hz), 9.41 (1H, s), 11.80 (1H, s),  
 12.39 (1H, s).

(実施例 13) 4- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル)  
アセチル] チオウレイド} フェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カル  
ボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2- (4-フルオロフェニル) アセティック アシド (694mg) に  
 塩化チオニル (2.0ml) を加えて 50°C にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮  
 して得られた残渣を窒素雰囲気下、アセトニトリル (100ml) に溶解させた後、50  
 °C にてチオシアン酸カリウム (875mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を  
 室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリ  
 ジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (949mg) を加え、1 時間攪拌した。  
 反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム  
 水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
 溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出  
 液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 3) により精製した。目的物画分を濃縮  
 し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、

通気乾燥することにより表題化合物 (834.5mg, 54%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.98 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.73 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.47 (1H, s).

5 (実施例 14) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (100mg) をアセトニトリル (2ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (126mg) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (41mg) -アセトニトリル (4ml) 溶液を加え、さらに 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (21.4mg, 34%) を淡黄色結晶として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.75 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.50 (1H, s).

(実施例 15) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

25 窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.180ml) をアセトニトリル (20ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (197mg) を加え、同温で 2

時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル (20ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて 30 分間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた 2-フェニルアセチルイソチオシアネートをトルエン (5ml) -エタノール (5ml) 溶液とした。この溶液に 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (168mg) を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (106mg, 42%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.68 (1H, d, J=4.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.22 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

(実施例 16) 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-シクロヘキシルアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-シクロヘキシルアセチルクロリド (80mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (97mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (58mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（10ml）を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン（20ml）で希釈した後、結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（45.6mg, 48%）を白色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.80-1.80 (11H, m), 2.36 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.89 (6H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.36-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=1.2, 8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.68 (1H, s).

10 (実施例 17) 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-ノルボルナンアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

- 窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセティック アシド (66mg) を塩化チオニル (0.5ml) に溶解させ、50°Cにて1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して2-ノルボルナンアセチル クロリド粗生成物を得た。窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセチル クロリド粗生成物をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、50°Cにてチオシアン酸カリウム (84mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (50mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：4）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン (10ml) で希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (39.7mg, 48%) を白色結晶として得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.60-2.30 (13H, m), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H,

dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.65 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 486  $[M+1]^+$ .

- 5      (実施例 18)    モルホリン-4-カルボン酸    {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-  
 3-(2-フェニルアセチル)チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL)  
 溶液にトリエチルアミン (0.142 mL) を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル  
 10      (0.160 mL) を加え、窒素雰囲気下 30 分間攪拌した。この溶液のうち 4.0 mL を減  
 圧下に濃縮した。ここに N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、モルホリン  
 (0.989 mL, 1.14 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40  
 mL)-水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで  
 乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶  
 15      出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 1  
 0 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加  
 えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥  
 することにより、淡褐色粉末として表題化合物 (42 mg) を得た。

20       $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s),  
 6.63 (1H, dd,  $J=2.2, 5.6\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25-7.35 (6H, m), 7.46  
 (1H, m), 8.02 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, s),  
 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 510  $[M+1]^+$ .

- 25      (実施例 19)    ピペリジン-1-カルボン酸    (4-{3-フルオロ-4-[3-  
 (2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)ア  
 ミド

1 — [4 — (2 — アミノピリジン — 4 — イルオキシ) — 2 — フルオロフェニル] —  
 3 — (2 — フェニルアセチル) チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL)  
 溶液にトリエチルアミン (0.142 mL) を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル  
 (0.160 mL) を加え、窒素雰囲気下 30 分間攪拌した。この溶液を 3 等分し、溶媒  
 を減圧下濃縮した。ここに N, N — ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、ピペリジン  
 (0.112 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL) — 水 (40  
 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
 溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキ  
 サン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得ら  
 れた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチル  
 エーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物  
 (50 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m),  
 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.03 (1H, m), 7.24-7.36 (6H, m),  
 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.19 (1H, s),  
 11.87 (1H, s), 12.23 (1H, s).

(実施例 20) ピロリジン — 1 — カルボン酸 {4 — [3 — フルオロ — 4 — (3 —  
 フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン — 2 — イル} アミド  
 2 — フェニルアセチル クロリド (0.054 mL, 0.43 mmol) のアセトニトリル (4.3  
 mL) 溶液に室温でチオシアン酸カリウム (83 mg) を加えた後、窒素雰囲気下 60  
 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、ピロリジン — 1 — カルボン酸  
 [4 — (4 — アミノ — 3 — フルオロフェノキシ) ピリジン — 2 — イル] アミド (90  
 mg) のアセトニトリル (4.0 mL) 溶液を加えた。反応液を室温まで昇温して 3 時間  
 攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無  
 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル)

で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (18 mg, 13 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.04 (1H, m), 7.25-7.36 (6H, m), 7.57 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.75 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

(実施例 2 1) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (50 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソチオシアネート (42 mg) を加え、室温で 2 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色固体として表題化合物 (22 mg, 0.043 mmol, 29 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.32 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 2 2) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

1- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -  
 3- [(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (100 mg) のテトラヒドロ  
 フラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.101 mL) を加えた後、氷冷撹拌下に  
 クロロギ酸フェニル (0.0454 mL) を加え、窒素雰囲気下10分間撹拌した。反応  
 5 液を減圧下濃縮した後、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、N, N-  
 ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン (151 mg) を加え、室温で  
 2.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (150 mL) で希釈した後、飽和炭酸水素  
 ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られ  
 た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、ヘキサン：酢  
 10 酸エチル=1：2～酢酸エチル) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣  
 をさらにLC-MSにて精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナト  
 リウム水溶液を加えてアルカリ性とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を無  
 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、淡黄色油状物として表題化合物 (2.7  
 mg, 1.9 %) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (6H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.06 (2H, m),  
 2.75 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.44 (1H, dd,  $J=2.4$ ,  
 6.0 Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  
 $J=2.4$ , 11.6 Hz), 7.99 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.96 (1H, brs), 12.36 (1H, s).  
 ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 583  $[\text{M-H}]^-$ .

20 (実施例23) モルホリン-4-カルボン酸 {4- [2-メチル-4- (3-  
 フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド  
 2-フェニルアセチル クロリド (0.0523 mL) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液  
 にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下50℃で1時間撹拌し  
 た。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン-4-カルボン酸 [4- (4-ア  
 25 ミノ-2-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (80 mg)、N, N-ジ  
 メチルホルムアミド (1 mL) を加え、窒素雰囲気下室温で21時間撹拌した。反応



液を酢酸エチル (100 mL) と水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル (4 mL) - エタノール (0.8 mL) に懸濁させた。

- 5 固体をろ取し、ジエチルエーテルでろ物を洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (38 mg, 31 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.28-7.36 (6H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.43 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 504  $[\text{M-H}]^-$ .

(実施例 24) モルホリン-4-カルボン酸 (4- {2-メチル-4- [3-(4-フルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) アミド

- 15 2- (4-フルオロフェニル) アセチル クロリド (63.2 mg) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下  $50^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン-4-カルボン酸 [4- (4-アミノ-2-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 5 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた油状物にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 mL) - エタノール (0.4 mL) に懸濁させた。
- 20 後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (14 mg, 11 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.18 (2H, m), 7.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.38 (2H, dd,  $J=5.8, 8.8$  Hz), 7.60–7.66 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.40 (1H, s).

5 ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 522  $[\text{M-H}]^-$ .

(実施例 25) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.0549 mL) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg, 0.384 mmol) を加え、窒素雰囲気下  $50^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で 21 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (4 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物を通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (51 mg, 41 %) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.49 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.66 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 488  $[\text{M-H}]^-$ .

(実施例 26) ピロリジン-1-カルボン酸 (4-{2-メチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル) アミド

2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (66.3 mg) のアセトニトリル

(30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg) を加え、窒素雰囲気下 50°C で 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 mL)-エタノール (0.4 mL) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として 表題化合物 (15 mg, 11.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J=6.0, 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.65 (1H, s), 11.71 (1H, s), 12.41 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 506 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例 27) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032 mL) をアセトニトリル (3 mL) に溶解させ、60°C にてチオシアン酸カリウム (46.6 mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をトルエン (1 mL)-エタノール (1 mL) に溶解させた後、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチ

ルアミノプロピル) - 1 - メチルウレアのトルエン(1.5ml)-エタノール (1.5ml) 溶液を窒素雰囲気下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。粗精製物画分を濃縮した後、得られた残渣を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。目的物画分を濃縮し、減圧乾燥することにより表題化合物 (6.0mg, 12.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=6.8Hz), 1.80 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=5.6Hz), 2.68 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.6Hz), 3.74 (2H, s), 7.15-7.52 (9H, m), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 568 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 28) 3 - { 4 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレア

窒素雰囲気下、2 - フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にトルエン(1ml)-エタノール(1ml)を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレア (40.0mg) をエタノール(1ml)に溶解させ、D-10-カンファースルホン酸 (24.9mg) を加えて5分間攪拌した。この反応液に、先に合成した2 - フェニルアセチルイソチオシアネートのトル

エーエタノール溶液 (2ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (0.5ml) - ヘキサン (1.0ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (10.3mg, 17.5%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.29 (3H, m), 2.84-3.00 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 29) 3 - { 4 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] ウレア

窒素雰囲気下、2 - フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60°C にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にアセトニトリル (2ml) を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] ウレア (50.0mg) をエタノール (1ml) に溶解し、D-10-カンファースルホン酸 (27.9mg) を加え 5 分間攪拌した。この反応液に、先に合成した 2 - フェニルアセチルイソチオシアネートのアセトニトリル溶液 (2ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液を酢

酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:5~1:8) により精製し、目的物画分

5 を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1.5ml)ーヘキサン(1.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (35.0mg, 49.1%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.61 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.40 (2H, t, J=6.0Hz), 2.69 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=6.0Hz), 3.74 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.31 (3H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.55 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 594 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例30) 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-{4-[2-フル  
ルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-  
イル}ウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-フェニルアセチルチオウレア(50mg)をテトラヒドロフラン(1.3ml)に攪拌下に溶解させた後、窒素雰囲気、氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン(0.040ml)、クロロギ酸フェニル(0.040ml)を順次加え、室温に昇温して10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}カルバミ

20 ックアシドフェニルエステルを粗生成物として得た。この粗生成物をN、N-ジメチルホルムアミド(1.3ml)に溶解させ、室温にて、N-メチルモルホリン

25

(0.100ml)、4-アミノ-1-メチルピペリジン(101mg)を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲル

5 カラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=9:1)により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチル

エーテル(1ml)-ヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物(67.6mg, 56.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.72 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.19 (2H, m),

10 2.29 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.72-3.85 (3H, m), 6.13 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.16 (1H, m), 7.27-7.46 (7H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 9.44 (2H, m), 12.58 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 3 1) 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-{4-

15 -[4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル

}ウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア(60mg)をエタノール(1ml)に攪拌下に溶解させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸(39.3mg)を加え5分間攪拌

20 した。フェニルアセチルイソチオシアネート(トルエン溶液、1.82 M, 0.074ml)を加え、さらに1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を加えて分配した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液

25 ; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル)により精製し、粗精製画分を濃縮した。得られた残渣をLC-MSにて精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(0.3ml)-ヘキサン(0.1ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (2.0mg, 2.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.96 (5H, m), 3.75 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, brs), 7.32 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.66-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 3 2) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミドをエタノール (3.0 mL) に溶解させ、ここに、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (75.5 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート (45.5 mg) -トルエン (3.0 mL) 溶液を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル (3 mL)、ヘキサン (3 mL) を順次加えて懸濁させた。固体をろ取、ろ物をジエチルエーテル (1 mL) で洗浄し、通気乾燥すること



により、無色粉末として表題化合物 (17.8 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.25 (1H, s), 11.88 (1H, brs), 12.23 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 33) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - { 4 - [ 3 - フルオ  
ロ - 4 - (3 - フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ ] ピリジン - 2 - イル  
} - 1 - メチルウレア

窒素雰囲気下、1 - [ 4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオ  
ロフェニル ] - 3 - フェニルアセチルチオウレア (69.4 mg) のテトラヒドロフラン  
(2.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0488 mL)、クロロギ酸フェニル (0.0329  
mL) を順次加え、室温で 10 分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。ここに N  
, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、N, N - ジエチル - N' - メチルプロパ  
ン - 1, 3 - ジアミン (101 mg) を加え、室温で 10.5 時間攪拌した。反応液を  
水 (30 mL) と酢酸エチル (50 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗  
浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢  
酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製し、目的物画分を濃縮した  
。得られた固体にジエチルエーテル (1 mL)、ヘキサン (1 mL) を加えて懸濁させた。  
固体をろ取り、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15.8 mg,  
15.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.77 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.65 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.90 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.89 (2H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$

Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 567 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 3 4) 3 - { 4 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - フェニルアセチルチオウ  
レイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 - ( 1 - メチルピペ  
5 リジン - 4 - イル) ウレア

製造例 1 2 4 で合成した 3 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキ  
シ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル  
) ウレアのテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を乾固直前まで濃縮した後、エタノー  
ル (3.0 mL) を加えた。この溶液に、(S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸  
10 (48.1 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。フェニルアセチルイソチオシアネー  
ト (29 mg) - トルエン (3.0 mL) 溶液を加え、さらに室温で 2.5 時間攪拌した。  
反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水 (30 mL) を加えて分配し  
た。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した  
。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI  
15 Silysia NH, ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノー  
ル = 20 : 1) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテ  
ル (1 mL)、ヘキサン (5 mL) を加えて懸濁させた。10 分間静置した後、上清を除  
去し、残った溶媒を減圧留去した。得られた固体を減圧乾燥し、無色粉末として表  
題化合物 (20.5 mg, 34.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.64-1.82 (4H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.29 (3H,  
s), 2.88-2.93 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 5.6  
Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 7.31-7.33 (2H, m), 7.37-7.46 (3H, m),  
7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.31 (1H, m), 8.47 (1H, brs), 12.33 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 551 [M+H]<sup>+</sup>, 573 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 3 5) 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { 3 - [ 2 - ( 4 - フルオロフ  
25 ェニル) アセチル] チオウレイド } フェノキシ) ピリジン - 2 - イル ] - 1, 1 -

ジメチルウレア

窒素雰囲気下、1-〔4-（2-アミノピリジン-4-イルオキシ）-2-フルオロフェニル〕-3-〔2-（4-フルオロフェニル）アセチル〕チオウレア（26 mg）のテトラヒドロフラン（2.0 mL）溶液にトリエチルアミン（0.0175 mL）、クロロギ酸フェニル（0.0118 mL）を順次加え、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（1.0 mL）に溶解させ、トリエチルアミン（0.0873 mL）、ジメチルアミン塩酸塩（25.6 mg）を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水（30 mL）、酢酸エチル（50 mL）を加え、室温で4時間攪拌した後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH, ヘプタン：酢酸エチル=1：2～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=20：1）で精製し、粗精製画分を濃縮した。得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=1：2～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=20：1）で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた淡黄色固体（83.7 mg）を酢酸エチル（1 mL）-ヘキサン（3 mL）に懸濁させ、固体をろ取り、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（4.8 mg, 15.8 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.03 (6H, s), 3.72 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.92 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.29 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 484 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例36) 4-〔4-〔3-（2-フェニルアセチル）チオウレイド〕フェノキシ〕-2-〔〔4-（ピロリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル〕カルボニルアミノ〕ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル（2.0ml）に2-フェニルアセチル クロリド（

0.040ml) を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (60mg) を加え、同温  
 で3時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、残渣にトルエン (2.0ml)  
 と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.0ml) を加えて15分間攪拌した。トルエン層  
 (0.7ml) を4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(ピロリジン-1-イル  
 5 ) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (27mg) と (S)-(+)-  
 10-カンファースルホン酸 (32mg) のエタノール (1.0ml) 溶液に室温にて加  
 え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分  
 配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水  
 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ  
 10 トグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した。目的物  
 画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (17.2mg, 44%)  
 を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m),  
 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H,  
 15 s), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50  
 (6H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz),  
 8.50-8.70 (1H, br), 12.31 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 559 [M+1]<sup>+</sup>

(実施例37) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレ  
 20 イド] フェノキシ}-2-[(4-オキシピペリジン-1-イル) カルボニル  
 アミノ] ピリジン

2-アミノ-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレ  
 イド] フェノキシ} ピリジン (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml)  
 に溶解させた。氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン (0.080ml)、クロロギ酸フ  
 25 ェニル (0.080ml) を滴下した後、室温に昇温して20分間攪拌した。反応液を酢酸  
 エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解させ、N-メチルモルホリン (0.2ml)、4-オキソピペリジン塩酸塩一水和物 (272mg) を室温にて加えて 23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (83.1mg, 63%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.40-2.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 6.57 (1H, m), 7.20-7.45 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.48 (1H, s), 12.46 (1H, s).

(実施例 38) 2- {[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン

4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[(4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (38mg) のジクロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩 (15mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (22.8mg, 57%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.28 (6H,

s), 2.34 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 551 [M+1]<sup>+</sup>

5 (実施例 39) 2- {[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2-[(4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン  
10 (38mg) のジクロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてアゼチジン塩酸塩 (17mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH  
15 、溶出液；酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (31.9mg, 78%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.80 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m),  
20 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 563 [M+1]<sup>+</sup>

(実施例 40) 4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- {[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

25 2-アミノ-4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレ

イド]フェノキシ}ピリジン (66.6mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.0ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン (0.0462ml)、クロロギ酸フェニル (0.0527ml) を順次滴下した後、室温に昇温して15分間攪拌した。溶媒留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) に溶解させた後、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン (136mg) を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (46.3mg, 48%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.47 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.47 (1H, brs), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 577 [M+1]<sup>+</sup>.

(実施例41) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (50mg) をエタノール (1ml) に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸 (62.3mg) を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート (トルエン溶液、0.355M, 0.565ml) を加え1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水

(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)－ヘキサン(2.0ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (12.4mg, 16.8%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30–1.72 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60–3.10 (5H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.00–7.60 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2, 11\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 4 2) 1, 1-ジメチル-3-{4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (149mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキサリル クロリド (0.175ml) を加えて 110°C にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3.4ml) に溶解させた後、3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1, 1-ジメチルウレア (100mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製した。粗精製画分を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物を再度、酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を



水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物をさらに、酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物をも  
5 う一度、酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に少量の酢酸エチルと少量のヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (8.1mg, 5.1%) を淡黄色結晶として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (6H, s), 3.73 (2H, brs), 6.56 (1H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25–7.45 (6H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, brs), 10.52 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

(実施例 4 3) 4 – { 2 – フルオロ – 4 – [ 3 – ( 2 – フェニルアセチル) ウレ  
イド] フェノキシ } – 2 – [(ピロリジン – 1 – イル) カルボニルアミノ] ピリジ  
15 ン

窒素雰囲気下、2 – フェニルアセトアミド (128mg) を 1, 2 – ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキサリル クロリド (0.103ml) を加えて 120°C にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N – ジメチルホルムアミド (3.2ml) に溶解させ、4 – (4 – アミノ – 2 – フルオロフェノキシ) – 2 – [(ピロリジン – 1 – イル) カルボニルアミノ] ピリジン (100mg)  
20 ) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製した。目的物画  
25 分を濃縮し、残渣に酢酸エチル (2ml) – ヘキサン (10ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (113mg, 75%) を白色結

晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 7.77 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.04 (1H, s).

5      (実施例 4 4)    2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-{2-フル  
オロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (126mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.101ml) を加えて 110°C にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (90mg) を加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製し、目的物画分を濃縮した。残渣に酢酸エチル (1.5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (36.3mg, 26%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.01 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, m), 7.00-7.80 (10H, m), 8.04 (1H, m), 8.20 (1H, s), 10.61 (1H, s).

20      (実施例 4 5)    4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレ  
イド]フェノキシ}-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]  
カルボニルアミノ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (203mg) を 1, 2-ジクロロエタン (20ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.174ml) を加えて 120°C にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェ

ノキシ) - 2 - { [ 4 - (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボ  
 ニルアミノ } ピリジン (295mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し  
 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 98 :  
 2) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、得られた褐色粉末状の残渣を  
 酢酸エチル (10ml) に溶解し、1 N 塩酸 (5ml) で抽出した。水層に 1 N 水酸化ナ  
 トリウム水溶液を滴下して中和した後、一晚攪拌した。析出した固体をろ取し、水  
 で洗浄した後、60°C にて温風乾燥することにより、表題化合物 (116mg, 28%) を淡  
 桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m),  
 1.90-2.00 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.75  
 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m),  
 7.59-7.64 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 10.57 (1H, s).

(実施例 46) ピロリジン-1-カルボン酸 { 6 - [ 2-フルオロ-4- (3-  
 フェニルアセチルウレイド) フェノキシ ] ピリミジン-4-イル } アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセタミド (905 mg, 6.7 mmol) のジクロロエタン懸  
 濁液 (90 mL) にオキサリル クロリド (1.75 mL, 20.1mmol) を加え、110°C で 12  
 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣に  
 ヘキサン (13.4 mL) を加え、フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液を調  
 整した。窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボン酸 [ 6 - (4-アミノ-2-  
 フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル ] アミド (40 mg) の N, N-ジメチル  
 ホルムアミド (1.0ml) 溶液に上記フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶  
 液 (上清 0.948 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml)  
 と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウム  
 で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体に酢酸エチル (1.0 mL) を加えて懸濁

させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (47.1 mg, 78.1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 7.25-7.36 (7H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, m), 8.37 (1H, dd,  $J=1.2$  Hz), 9.38 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.01 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 501  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 47) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (20 mg) を  $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ、フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (0.019 mL、製造例 1) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチル:メタノール=1:1 に懸濁させた後、固体をろ取し、ろ物をメタノールで洗浄後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (10 mg, 34 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.78 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$  Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.69 (1H, s), 11.04 (1H, s), 11.18 (1H, s).

(実施例 48) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (54 mg) の  $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (0.972 mL、製造例 1) を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) で分配し

た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物を酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（９．５ ｍｇ，１２％）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.28 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 516 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 49) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア (100 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (3.4 mL, 製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (1.0 mL, 製造例 1) を追加し、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒 (1 : 1, 200 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル) で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル (3 mL)、ヘキサン (3 mL) を加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより

、無色粉末として表題化合物 (8.3 mg, 5.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.67 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.27–7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 50) 4-メチルピペラジーン-1-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

4-メチルピペラジーン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) のテトラヒドロフラン (2.3 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (1.4 mL、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた粗体にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (55.2 mg, 47 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.25 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.27–7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.23 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 51) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジ

メチルウレア

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (125mg) を1, 2-ジクロロエタン (9ml) に溶解させた後、オキサリル クロリド (0.10ml) を加えて 110℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア (90mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル= 1: 3) により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml)-ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (72.4mg, 49.8%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.06 (6H, m), 3.72 (2H, s), 7.10 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.34 (2H, brs), 10.58 (1H, brs).  
ESI-MS (m/z) (neg.): 469 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例52) 3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (50.0mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた後、フェニルアセチルイソシアネート トルエン溶液 (0.80ml, 0.5Mトルエン溶液、製造例1) を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

— (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル:エタノール=9:1) により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)－ヘキサン(0.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(63.1mg, 88.1%)を淡黄色固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.62 (2H, m), 1.70–1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.84–2.94 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.08–7.19 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.34–7.46 (3H, m), 7.58–7.74 (3H, m), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 10.57 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 (実施例 53) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

ベンジル 2-[フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメート (165 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (32.9 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。水素を窒素に置換した後、テトラヒドロフラン (5.0 mL)、10%パラジウム炭素 (32.9 mg) を追加し、水素雰囲気下、室温でさらに 2 時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量 (4mL) のテトラヒドロフランで触媒を洗浄した。得られたろ液にフェニルアセチル

20 イソシアネート (1.84 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート (1.84 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を追加し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に 酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲル

25 カラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1) で精製し、目的物画分



を濃縮した。得られた淡赤色固体 (94 mg) をジエチルエーテル (3 mL) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄後、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物 (75.4 mg, 43.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m),  
 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.58  
 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.26-7.39 (7H, m), 8.12 (1H,  
 d, J=5.6 Hz), 8.17 (1H, m), 9.21 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 561 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 54) 3- { 4- [ 3-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルウレイ  
ド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} -1, 1-ジメチルウレア

ベンジル { 4- [ 2- ( 3, 3-ジメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ  
 ] -2-フルオロフェニル} カルバメート (86.9 mg) のテトラヒドロフラン (5.0  
 mL) 溶液に 10 %パラジウム炭素 (21.8 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 25 時  
 間攪拌した。触媒をろ別し、触媒を少量のテトラヒドロフランで洗浄した。得られ  
 たる液にフェニルアセチルイソシアネート (1.23 mL, ヘキサン溶液、製造例 1)  
 を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水  
 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫  
 酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール= 20 : 1) で精製し  
 、目的物画分を濃縮した。得られた単黄色固体 (83.7 mg) に酢酸エチル (1 mL)  
 -ジエチルエーテル (3 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥する  
 ことにより、無色粉末として目的物 (48.0 mg, 51.9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.90 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  
 J=2.4, 6.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.22-7.46 (7H, m), 8.12 (1H, m), 8.18  
 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 474 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 5 5) N-(3-フルオロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (106mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (189mg)、トリエチルアミン (0.134ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (424mg) を 50°C にて加え、同温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール=19：1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (116mg, 70.6%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37-3.41 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.83 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.29 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

(実施例 5 6) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (47.8mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (

89.3mg)、トリエチルアミン (0.063ml)、(1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (200mg) を 50°C にて加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール=95：5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル—ヘキサン (1：1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (28.7mg, 38.4%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.92 (4H, m), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=2, 6.0 Hz), 6.90 (2H, m), 7.07 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=10.8Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 9.62 (1H, s), 10.08 (1H, brs).

(実施例 57) N—(3—フルオロ—4—{2—[(ピロリジン—1—カルボニル) アミノ] ピリジン—4—イルオキシ} フェニル)—N'—(2, 4—ジフルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4—(4—アミノ—2—フルオロフェノキシ)—2—[(ピロリジン—1—イル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) を N, N—ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N—(2, 4—ジフルオロフェニル) マロニック アシド (51.0mg)、トリエチルアミン (0.033ml)、(1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (105mg) を 50°C にて加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:3）により精製した。  
 目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル－ヘキサン（3:1）を加えて懸濁させた後、固体をろ取した。得られた固体をさらに酢酸エチル（1ml）に懸濁させた後、ろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（12.5mg, 15.4%）を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.59 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=5.6Hz), 7.09 (1H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=12.8Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.0, 15.2Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.53 (1H, m).

(実施例 58) N－（2－フルオロフェニル）－N'－（3－フルオロ－4－{2－[(ピロリジン－1－カルボニル) アミノ] ピリジン－4－イルオキシ} フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、N－（3－フルオロ－4－{2－[(ピロリジン－1－カルボニル) アミノ] ピリジン－4－イルオキシ} フェニル) マロニック アシド（20.0mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、室温にて2－フルオロフェニルアミン（0.010ml）、トリエチルアミン（0.014ml）、（1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ）[トリ（ジメチルアミノ）] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（44mg）を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（1ml）－ヘキサン（1ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（15.3mg, 62.1%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.44 (4H, m), 3.61 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.10-7.23 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35

(1H, d, J=8.8Hz), 7.39 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 12.8Hz), 7.99 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

(実施例 59) N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-  
-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ}  
フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (20.0mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて2, 6-ジフルオロアニリン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (44mg) を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (11.4mg, 44.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.42 (4H, m), 3.56 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.18 (2H, m), 7.25-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

(実施例 60) N-(2-メトキシフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-  
-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェ  
ニル) マロナミド

窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル

) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (20.0mg)  
 をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて2-メトキシフェ  
 ニルアミン (0.011ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベン  
 ゴトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキ  
 5 サフルオロホスフェート (44mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと  
 飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、  
 水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得ら  
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘ  
 キサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して  
 10 得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。  
 固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (15.0mg, 59.1%) を白色粉末  
 として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.55 (2H, brs),  
 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.90 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.99  
 15 (1H, m), 7.01 (1H, brs), 7.05-7.18 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz),  
 7.75 (1H, dd, J=2.8, 12Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 8.31 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),  
 8.54 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).

(実施例 61) N-シクロヘプチル-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロ  
ナミド

窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)  
 ) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (20.8mg)  
 をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にてシクロヘプチルア  
 ミン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリ  
 25 アゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフル  
 オロホスフェート (46mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩

化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (19.7mg, 76.6%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.74 (10H, m), 1.95 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.44 (4H, m), 3.99 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.03 (1H, brs), 7.12 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 9.85 (1H, brs).

(実施例 6 2) N-(2-クロロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、モルホリン-4-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (93.2mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50°C にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (105mg)、トリエチルアミン (0.074ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (236mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (52.6mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (118mg) を追加し、さらに 2 時間 45 分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン (20ml) - 酢酸エチル (2ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (77.1mg, 54.7%) を白色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36–3.44 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.63 (1H, m), 7.17 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.31 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例 63) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-クロロ-4-(2-[[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ] ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド

10 窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (129mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50°C にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (183mg)、トリエチルアミン (0.130ml)

15 )、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (411mg) を加え、5 時間 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得

20 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：エタノール＝49：1) により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝19：1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し

25 、通気乾燥することにより表題化合物 (64.7mg, 35.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.20–1.35 (2H, m), 1.65



(4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.61 (2H, brs), 3.97 (2H, m), 6.32 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.10-7.25 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

5 (実施例 6 4) N-(2-クロロ-4-{2-[(アゼチジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (100mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (186mg)、トリエチルアミン (0.131ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (417mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (128mg, 81.7%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.08-2.20 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.94 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.10 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

20 (実施例 6 5) N-(2-クロロ-4-{2-[(ピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-

3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (100mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (171mg)、トリエチルアミン (0.121ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (383mg) を加え、同温で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: エタノール=49:1) により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=49:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物<sup>1</sup> (123mg, 81.3%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.86 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.16 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例66) N-(2-クロロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (79.6mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (142mg)、トリエチルアミン (0.100ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム

ヘキサフルオロホスフェート(318mg)を加え、同温で2時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(5ml)ーヘキサン(5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(94.5mg, 76.9%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.72 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.31 (1H, brs).

(実施例67) N-(3-クロロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン(99mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(176mg)、トリエチルアミン(0.124ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(394mg)を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJISilysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=95:5)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。

固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (102.9mg, 67.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (4H, m), 3.32-3.44 (4H, m), 3.46 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.92 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.57 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.41 (1H, brs), 9.92 (1H, brs).

(実施例 68) N-(3-クロロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (119mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50°C にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (202mg)、トリエチルアミン (0.143ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (452mg) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=19:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (106.1mg, 58.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.39 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.63 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.4Hz), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.27 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

(実施例 69) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (59.5mg)、トリエチルアミン (0.042ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (134mg) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 5 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) - ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (40.4mg, 83.4%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.48 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.25 (1H, m), 10.31 (1H, s).

(実施例 70) N-{4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、1-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルウレア (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (65.1mg)、トリエチルアミン (0.046ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)

[トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (146mg) を加え、同温にて 1 時間 30 分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:5~1:8) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (43.4mg, 87.4%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.89 (6H, s), 3.48 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 7.15 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 8.85 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.31 (1H, s).

(実施例 7 1) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (30.0mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (85mg) を加え一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:3~酢酸エチル) により精製後、

目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (45.9mg, 97.5%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.08-7.24 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.70 (2H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 9.23 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例 7 2) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (78.6mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (77.6mg)、トリエチルアミン (0.055ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (174mg) を室温にて加え、2時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5~9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル/ヘキサン (1/5) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (33.3mg, 29%) を淡桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, m), 7.30-7.40

(3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.19 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).

(実施例 7 3) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-{[2-(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル]マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (22mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (45mg)、トリエチルアミン (0.032ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (100mg) を室温にて加え、50°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル/ヘキサン (1/2) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (29mg, 82%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.47 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.4Hz), 7.67 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.03 (1H, s), 9.53 (1H, s).

(実施例 7 4) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド (20.6mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.043ml)、塩化



アセチル (0.011ml) を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (9.3mg, 41%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.17 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.6Hz), 8.24 (1H, m), 8.35 (1H, m), 9.04 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

(実施例 75) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (20.2mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.042ml)、塩化プロピオニル (0.013ml) を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (9.0mg, 39%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.40 (2H, q, J=7.6Hz), 3.58 (2H, s), 6.62 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, m), 8.90 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

(実施例 76) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-イソブチルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオ

キシ) - 2 - フルオロフェニル] マロナミド (20.1mg) を N, N - ジメチルホルム  
 アミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.040ml)、塩化  
 イソブチリル (0.008ml) を室温にて滴下して 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸  
 化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機  
 5 層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI  
 Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を  
 減圧乾燥することにより、表題化合物 (11.7mg, 49%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.21 (3H, d, J=6.8Hz), 1.23 (3H, d, J=6.8Hz),  
 2.53 (1H, m), 3.60 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 6.89-6.92 (2H, m),  
 10 7.00-7.04 (2H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25  
 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.23 (1H, brs).

(実施例 77) N - (4 - フルオロフェニル) - N' - { 4 - [ 2 - (シクロブ  
 ロパンカルボニルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フルオロフェニル }  
 マロナミド

15 N - (4 - フルオロフェニル) - N' - [ 4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオ  
 キシ) - 2 - フルオロフェニル] マロナミド (21.3mg) を N, N - ジメチルホルム  
 アミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.030ml)、シク  
 ロプロパンカルボニル クロリド (0.010ml) を室温にて滴下して 1 時間攪拌した  
 。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) とメタノール (1.0ml) を加えて  
 20 攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) に  
 より精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 ( 9.6mg, 39%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80-1.60 (5H, m), 3.56 (2H, s), 6.61 (1H, m),  
 25 6.93-7.08 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.12-8.17 (2H, m), 8.28  
 (1H, m), 8.57 (1H, m), 8.79 (1H, m).

(実施例 78) N-(4-フルオロフェニル)-N'-{2-フルオロ-4-[(4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ピリジル-4-イルオキシ}フェニル}マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド (17.0mg) をテトラヒドロフラン (1.0ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.015ml)、クロロギ酸フェニル (0.013ml) を室温にて滴下して 30 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させた後、室温にて 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (80mg) を加えて 23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (2.5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (10.4mg, 41%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-3.50 (17H, m), 3.59 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 6.64 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.27 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.15 (1H, m), 9.39 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 10.32 (1H, brs).

(実施例 79) N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]マロナミド (34mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.047ml)、塩化シクロプロパンカルボニル (0.016ml) を室温にて滴下して 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) とメタノール (1.0ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (21.1mg, 53%) を白色粉末として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80–1.60 (5H, m), 3.52 (2H, s), 6.64 (1H, m), 7.01–7.26 (4H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.70–7.80 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.30 (1H, s).

(実施例 80) N-(2-フルオロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル) アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

10 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (48 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (48 mg)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を加え、50°C で 2.5 時間、ついで室温 5 6 時間攪拌した。

15 ここに N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシッド (48 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに 3.3 時間攪拌した。N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (48 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を追加した後、50°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣を LC-MS にて精製

20 し、目的物画分を濃縮した。濃縮後の残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃

25

縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15 mg, 21 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (2H, s), 3.40 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.29 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

(実施例 81) N-(2-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (30 mg) のテトラヒドロフラン (2.4 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.021 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0189 mL) を滴下し、20 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) 懸濁液に、氷水浴冷却下にピロリジン (0.0251 mL) を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) により精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣をさらにシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) に付した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣にヘキサン (3 mL), ジエチルエーテル (1 mL), エタノール (1 滴) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物 (12.3 mg, 33.0 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.50

(1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.71 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 496 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 8 2) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピロリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (20 mg) のテトラヒドロフラン (1.6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.014 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0126 mL) を滴下し、30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、N, N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (31 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をヘキサン (3 mL), ジエチルエーテル (1 mL) に懸濁させた後、ろ取し、淡黄色粉末として表題化合物 (5.0 mg, 17 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.02 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 579 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 8 3) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピロリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロ

フェニル) マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-  
 N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (35 mg) のテトラヒドロフラン (2.8  
 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.025 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェ  
 ニル (0.022 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得ら  
 れた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液に、氷水浴冷却下にN,  
 N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1,3-ジアミン (54.3 mg) を加え、  
 室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と1N水酸化ナトリウム水  
 溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI  
 Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) で精製した。  
 粗精製画分を濃縮し、残渣をさらにLC-MSにて精製した後、目的物画分を濃縮  
 した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。  
 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することによ  
 り淡褐色粉末として表題化合物 (4.1 mg, 8.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.70 (2H, m),  
 2.35-2.70 (6H, m), 2.83 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.58 (2H, s), 6.57 (1H, m),  
 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.6, 11.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4  
 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.09  
 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 569 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 84) N-{4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-  
 イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル) マロナ  
 ミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-  
 N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (35 mg) のテトラヒドロフラン (2.8 mL)

溶液にトリエチルアミン (0.0245 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニ  
 ル (0.0221 mL) を滴下し、30 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得ら  
 れた残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液にジメチルアミン (0.175 mL, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で 5 時間攪拌した。ジ  
 5 エチルアミン塩酸塩 (35.8 mg)、トリエチルアミン (0.2 mL) を追加し、さらに室  
 温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液  
 (30 mL) で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗  
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ  
 過 (FUJI Silysia NH) に付した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラム  
 10 クロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸  
 エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮して得  
 られた固体をエタノール (0.5 mL) - ジエチルエーテル (2.5 mL) に懸濁させた後  
 、ろ取し、通気乾燥することにより、淡赤色固体として表題化合物 (12.4 mg, 30%)  
 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.89 (6H, s), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, m),  
 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.63 (2H, m), 8.03  
 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.92 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).  
 ESI-MS (m/z) (neg). : 468 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例 85) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-4-(2-  
 20 -(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジ  
 ン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'  
 - (4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL)  
 - N, N-ジメチルホルムアミド (0.090 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.042 mL)  
 25 を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0378 mL) を加え、20 分間攪拌  
 した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣の N, N-ジメチルホルムアミド



(2.4 mL) 懸濁液に 4-(1-ピロリジニル) ピペリジン (93 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) し、ろ液を減圧下濃縮した。  
 5 残渣にエタノール (0.5 mL) を加えた後、酢酸エチル (1 mL) - ジエチルエーテル (5 mL) を加えて懸濁させ、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (62.4 mg, 71.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22-1.54 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz),  
 10 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 575 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (実施例 86) N-{4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) - N,N-ジメチルホルムアミド (0.090 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.042 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.038 mL) を加え、20 分間攪拌した。  
 20 反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣の N,N-ジメチルホルムアミド (2.4 mL) 懸濁液にジエチルアミン塩酸塩 (61 mg)、トリエチルアミン (0.106 mL) を加え、室温で 7 時間 20 分攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をエタノール (0.5 mL) - ジエチルエーテル (5  
 25

ml)に懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物(52.7 mg, 75 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5, 2, 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.87 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s).  
ESI-MS (m/z) : 466 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 87) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-メチル-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (189 mg), トリエチルアミン (0.5 mL), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (425 mg) を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (70 mg, 45 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.3, 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.65

(1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

(実施例 88) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-メチル-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

- 5 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (180 mg), トリエチルアミン (0.5 mL), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (404
- 10 mg) を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、析出した結晶を酢酸エチルに懸濁させ、ろ別した。ろ液を再度濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製した。目的
- 15 物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (13 mg, 8.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.40 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05

20 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.24 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

(実施例 89) N-(3-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'

25 '-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-

イル] - 1 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレア (30.0mg) を  
 N, N - ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて N - (4 - フルオロフェ  
 ニル) マロニック アシド (31.7mg)、トリエチルアミン (0.022ml)、(1H - 1,  
 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホ  
 5 ニウム ヘキサフルオロホスフェート (71mg) を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢  
 酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウ  
 ム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留  
 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶  
 出液; 酢酸エチル: エタノール = 9 : 1) により精製した。目的物画分を濃縮し、  
 10 得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通  
 気乾燥することにより表題化合物 (15.0mg, 33.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.68 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.74 (2H, m), 1.96  
 (2H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 2.23 (3H, s), 2.86 (5H, m), 3.49 (2H, m), 4.05 (1H, m),  
 6.63 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.21 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
 15 7.24-7.36 (1H, m), 7.48-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ),  
 8.89 (1H, brs), 9.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 90) N - (4 - フルオロフェニル) - N' - (4 - { 2 - [ 3 - メチ  
 ル - 3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレイド] ピリジン - 4 - イルオキ  
 20 シ } フェニル) マロナミド

3 - [ 4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 - (1  
 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレア (20mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (  
 1ml) に溶解させ、室温にて N - (4 - フルオロフェニル) マロニック アシド (22.3mg  
 )、トリエチルアミン (0.016ml)、(1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 -  
 25 イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェー  
 ト (49.8mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)ーヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (21.3mg, 70.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.68 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.99 (2H, t, J=12Hz), 2.25 (3H, s), 2.87 (5H, m), 3.48 (2H, s), 4.09 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.02 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=6.0Hz), 8.87-9.12 (2H, m).

ESI-MS (m/z) : 557 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 9 1) N-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-  
(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (40.5mg) ーテトラヒドロフラン(20 mL)溶液 (製造例 1 2 4) にN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下に留去した。濃縮された溶液に室温でN-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (42.6mg)、トリエチルアミン (0.030ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (95.5mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)、水(15ml)、飽和食塩水(15ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸

エチル～酢酸エチル:エタノール=95:5)により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)とヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(29.1mg, 48.8%)を淡緑黄色固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.71 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.80-3.00 (5H, m), 3.55 (2H, m), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, m), 8.63 (1H, brs), 8.80 (1H, brs).

10 ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 9 2) N-(2-フルオロ-4-{2-[(4-メチル-[1, 4]ジ  
アゼパン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N  
'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-  
15 N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド(17.6 mg)のテトラヒドロフラン(2.0 mL)溶液にトリエチルアミン(0.0154 mL)を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル(0.00833 mL)を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)、1-メチルホモピペラジン(0.0193 mL)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 mL)  
20 と水(30 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水(30 mL  $\times$  3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をヘキサン:ジエチルエーテル=1:1(3.0 mL)に懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物(10.2 mg, 42.8%)を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.45 (2H, m), 3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, m), 7.17 (2H, dd,  $J=9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H,

d,  $J=2.4$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.0, 9.0$  Hz), 8.04 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.82 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) : 539  $[M+H]^+$ .

(実施例 93) N-[2-フルオロ-4-(2-{3-メチル-3-[3-(4-  
5 -メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレイド}ピリジン-4-イルオキシ  
)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-  
N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (17.6 mg) のテトラヒドロフラン (2.0  
mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0154 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フ  
10 ェニル (0.00833 mL) を滴下し、10 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。  
得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、メチルー [3-(4-  
メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (67.1 mg) を加え、室温で 3 時  
間攪拌した。メチルー [3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミ  
ン (34.5 mg) を追加し、室温でさらに 3 時間攪拌した。さらにメチルー [3-(4-  
15 -メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (34.5 mg) を追加し、室温で  
2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) で分配した。有機  
層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留  
去して得られた残渣をシリカゲルカラム (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル  
: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた  
20 残渣に酢酸エチル (0.5 mL)、ヘキサン (2.5 mL) を加えて懸濁させた。固体が沈殿  
した後、上清を除去し、残った溶媒を減圧下に留去した。残渣を減圧乾燥すること  
により、無色粉末として表題化合物 (46.7 mg, 12.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (2H, m), 2.11-2.60 (11H, m), 2.81 (3H,  
s), 3.31 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.01 (1H, m),  
25 7.17 (2H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 7.6$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.0$   
Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$

Hz), 9.47 (1H, brs), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.78 (2H, m), 2.26-2.78 (11H, m), 2.89 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.55 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 6.88 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, s), 9.13 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>.

以下に記載された実施例は、実施例 1～93 に記載された方法に準じて合成された。

(実施例 94) ピロリジン-1-カルボチオイック アシド {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.067ml)、チオシアン酸カリウム (99.1mg)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)チオカルボニルアミノ]ピリジン (99.6mg) より表題化合物 (15.7mg, 14.6%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.05 (4H, m), 3.40-4.10 (6H, m), 6.62 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 7.72 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.36 (2H, dd, J=9.2Hz), 8.55 (1H, m), 12.42 (1H, s).

(実施例 95) 4-{3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-フェニルアセチル クロリド (0.2ml)、チオシアン酸カリウム (292mg)、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (166mg) より、表題化合物 (88.8mg, 35%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.82



(2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=3.2Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.74 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.36 (1H, s).

(実施例 9 6) 4- { 3-クロロ-4- [ 3- ( 2-フェニルアセチル) チオウ  
レイド] フェノキシ} - 2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリ  
ジン

2-フェニルアセチル クロリド (125mg)、チオシアン酸カリウム (157mg)、4-  
 (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) - 2- [(モルホリン-4-イル) カルボ  
 ニルアミノ] ピリジン (56.2mg) より、表題化合物 (34.3mg, 41%) を白色粉末と  
 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.50 (8H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

(実施例 9 7) 4- { 4- [ 3- ( 2-シクロプロピルアセチル) チオウレイド  
] - 2-フルオロフェノキシ} - 2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミ  
ノ] ピリジン

2-シクロプロピルアセティック アシド (114.2mg)、オキザリル クロリド (0.105ml)、チオシアン酸カリウム (222mg)、4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) - 2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (103mg) より、表題化合物 (61.9mg, 42%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.02 (1H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.38 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.74 (1H, s), 11.51 (1H, s), 12.66 (1H, s).

(実施例 9 8) 4- { 4- [ 3- ( 3-エトキシプロピオニル) チオウレイド]  
フェノキシ} - 2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

3-エトキシプロピオニック アシド (50mg)、塩化チオニル (0.5ml)、チオシアン酸カリウム (81mg)、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (50mg) より、表題化合物 (10.2mg, 13%) を淡黄色粉末として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.70-1.90 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.21 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.72-7.75 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 11.50 (1H, s), 12.51 (1H, s).

10 (実施例 99) ピペリジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
 ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (52 mg, 0.15 mmol)、0.1 M フェニルアセチルイソチオシアネート アセトニトリル溶液 (7.5 ml, 0.75 mmol) より、無色粉末として表題化合物 (20 mg, 0.038 mmol, 25 %) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).  
 ESI-MS ( $m/z$ ): 524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 (実施例 100) アゼチジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
 アゼチジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (48 mg, 0.15 mmol)、0.1 M フェニルアセチルイソチオシアネート アセトニトリル溶液 (7.5 ml, 0.75 mmol) より、無色粉末として表  
 25 題化合物 (27 mg, 0.054 mmol, 36 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.95 (4H, m),

6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.27 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

(実施例 101) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フル  
5 オロ-4-{3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-  
3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (100 mg)、クロロギ酸フェ  
ニル (0.0454 ml)、N,N-ジエチル-1,3-プロパンジアミン (0.151 ml) より  
10 、無色粉末として表題化合物 (0.8 mg, 0.6 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, m), 3.07 (6H, m), 3.31 (2H, m), 3.68 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 7.05 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J=2.2, 11.4 Hz), 8.41 (1H, brs),  
15 8.74 (1H, s), 12.04 (1H, brs), 12.46 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 571 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 102) 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (4-{2-フルオ  
ロ-4-[3-(4-フルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピ  
リジン-2-イル) アミド

t-ブチル 4-(4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル) ア  
セチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イルカルバモイル) ピペリジン  
-1-カルボキシレート (38.8 mg, 0.062 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.50 ml)  
からピペリジン-4-カルボン酸 (4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フル  
オロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) アミド  
25 粗生成物を得た (ESI-MS (m/z): 526)。この粗生成物、37%ホルマリン水溶液  
(0.0231 ml)、酢酸 (0.0142 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (26.3

mg) より、無色粉末として表題化合物 (1.1 mg, 3.29 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70–1.83 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.76 (3H, m), 2.84–2.98 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.74 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.18 (2H, m), 7.36–7.42 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=2.2, 12.2$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 10.76 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.47 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 540  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 103) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (66 mg)より、淡褐色固体として表題化合物 (7.0 mg, 6.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.19 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.27 (1H, m), 11.74 (1H, s), 12.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 504  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(実施例 104) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(62 mg)より、無色粉末として表題化合物 (18 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.28–7.36 (5H, m),

7.53 (1H, s), 7.66 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.70 (1H, brs), 11.73 (1H, s), 12.04 (1H, s).

(実施例 105) 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオ  
ウレイド] フェノキシ} -2- (シクロプロピルカルボニルアミノ) ピリジン

5 2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (471mg)、トリ  
エチルアミン (0.384ml)、シクロプロパンカルボン酸 (0.22ml)、(1H-1, 2,  
3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウ  
ム ヘキサフルオロホスフェート (1216mg) より、4- (4-アミノ-3-クロロフ  
10 エノキシ) -2- (シクロプロピルカルボニルアミノ) ピリジン粗生成物 (63mg  
) を得た。この粗生成物 (63mg)、2-フェニルアセチル クロリド (97mg)、チオ  
シアン酸カリウム (122mg) より、表題化合物 (30.6mg, 2工程 6.4%) を白色結晶  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.99 (1H, m),  
3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d,  
15 J=3.2Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz),  
10.91 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.40 (1H, s).

(実施例 106) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-シクロプロピルアセチル)  
ウレイド] フェノキシ} -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ  
] ピリジン

20 2-シクロプロピルアセトアミド (124mg)、オキザリル クロリド (0.109ml)、4  
- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カ  
ルボニルアミノ] ピリジン (79mg) より表題化合物 (8.5mg, 7.7%) を白色結晶と  
して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.17-0.21 (2H, m), 0.47-0.52 (2H, m), 1.03  
25 (1H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.29 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.60  
(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.30-7.48 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.11

(1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.70-10.74 (2H, m).

(実施例 107) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン

5 2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (153.2mg)、オキサリル クロリド (0.110ml)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (107mg) より、表題化合物 (9.8mg, 5.6%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.75 (2H, s), 6.55  
10 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.15-7.41 (6H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 9.15 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.03 (1H, s).

(実施例 108) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

15 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (100 mg, 0.266 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート 0.5 M ヘキサン溶液 (3.4 ml, 製造例 1) より、無色粉末として表題化合物 (27.1 mg, 19 %) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.35-2.46 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.90 (1H, s), 7.27-7.41 (7H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.11 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

25 (実施例 109) 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ア

ミド

t-ブチル 4- { 4- [ 2-フルオロ-4- ( 3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イルカルバモイル} ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg, 0.101 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.50 ml) からピペリジン-4-カルボン酸 { 4- [ 2-フルオロ-4- ( 3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド粗生成物を得た。 (ESI-MS (m/z) : 492)。この粗生成物、3.7%ホルマリン水溶液 (0.0376 ml, 0.505 mmol)、酢酸 (0.0231 ml, 0.404 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (42.8 mg, 0.202 mmol) より、無色粉末として表題化合物 (51.1 mg, 22.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.49-1.61 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.25-7.42 (7H, m), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.78 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.51 (1H, s), 10.62 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 506 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 110) ピロリジン-1-カルボン酸 { 4- [ 3-メチル-4- ( 3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [ 4- ( 4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (100 mg, 0.32 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (2.0 ml, 1.0 mmol, 0.5 M ヘキサン溶液、製造例 1) より、無色粉末として表題化合物 (6.8 mg, 4.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.22 (3H, s), 3.34 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.64 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 474 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 1 1 1) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (80 mg, 0.24 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mヘキサン溶液) (2.0 ml) より、無色粉末として表題化合物 (10.5 mg, 8.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.21 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 512 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 1 1 2) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (80 mg, 0.256 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mヘキサン溶液) (2.0 ml) より、無色粉末として表題化合物 (11.3 mg, 9.32 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.32 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.96 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 496 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 1 1 3) N-(4-フルオロベンジル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)オキサラミド

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)



カルボニルアミノ] ピリジン (100mg)、トリエチルアミン (0.132ml)、N-(4-フルオロベンジル) オキサリック アシド (187mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (419mg) より表題化合物 (74.4mg, 48%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 4.38 (2H, d, J=6.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, m), 7.34-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 9.63 (1H, t, J=6.0Hz), 11.03 (1H, s).

(実施例 114) N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[2-(2,2-ジメチルプロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (20.0mg)、トリエチルアミン (0.020ml)、塩化ピバロイル (0.009ml) より表題化合物 (3.7mg, 15%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.29 (9H, s), 3.57 (2H, s), 6.63 (1H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.4Hz), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, m), 8.69 (1H, brs), 8.90 (1H, brs).

(実施例 115) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(2-ジメチルアミノ)アセチルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル) マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (50mg)、トリエチルアミン (0.088ml)、N,N-ジメチルグリシン (65mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール

ー 1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホス  
フエート (278mg) より表題化合物 (8.6mg, 14%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.37 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.63  
(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, m), 7.30-7.55 (2H,  
5 m), 7.87 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.29 (1H, m), 8.57 (1H, brs), 8.79  
(1H, brs), 9.69 (1H, brs).

(実施例 116) (4- {3-フルオロ-4- [2- (4-フルオロフェニルカ  
ルバモイル) アセチルアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-イル) カルバミック ア  
シド メチルエステル

10 N- (4-フルオロフェニル) -N' - [4- (2-アミノピリジン-4-イルオ  
キシ) -2-フルオロフェニル] マロナミド (11.3mg)、トリエチルアミン (0.016ml  
)、クロロギ酸メチル (0.0044ml) より表題化合物 (5.0mg, 39%) を白色粉末とし  
て得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.59 (2H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, m),  
15 7.00-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H,  
m), 10.11 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.29 (1H, s).

(実施例 117) N- (4- {2- [3- (3-ジエチルアミノプロピル) -3  
-メチルウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} -3-フルオロフェニル) -N'  
- (4-フルオロフェニル) マロナミド

20 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4- (4-アミノ-2-フルオロフ  
ェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチルウレア (50 mg)、N- (4-フル  
オロフェニル) マロニック アシド (76.3 mg)、トリエチルアミン (0.0539 ml),  
(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルア  
ミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフエート (171 mg) より、淡黄色粉末と  
25 して表題化合物 (31 mg, 42 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m),

2.31-2.60 (6H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.21 (1H, brs), 10.26 (1H, s), 10.50 (1H, s).

5 (実施例 118) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (50 mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (78.7 mg)、トリエチルアミン (0.2 ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (176 mg) より、淡黄色粉末として表題化合物 (31 mg, 42 %) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.53 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=6.8 Hz), 3.13 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 555 [M+H] $^+$ .

20 (実施例 119) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-2-メチルフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg)、トリエチルアミン (0.042 ml)、クロロギ酸フェニル (0.038 ml)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (93.1 mg) より、無色粉末として表題化合物 (7.4 mg, 8.6 %) を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.68 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.31 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.17 (2H, dd,  $J=9.2, 9.2$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (2H, dd,  $J=5.2, 9.2$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.64 (1H, s), 10.02 (1H, brs), 10.27 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 120) N-[4-(2-アセトアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg)、トリエチルアミン (0.027 ml)、塩化アセチル (0.053 ml) より、無色結晶として表題化合物 (33.7 mg, 51 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.53 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.17 (2H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.62-7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.53 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 459  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 121) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-メチル-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (50 mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (90 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (202 mg) より、無

色粉末として表題化合物 (14 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.53 (4H, m), 6.51 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.16 (2H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.09 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.20 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 1 2 2) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-メチル-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (50 mg)、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (95 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (212 mg) より、無色粉末として表題化合物 (27 mg, 34 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (4H, m), 2.08 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.51 (2H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.60-7.65 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.61 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 1 2 3) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノエチル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-3-(2-ジエチルアミノエチル) ウレア (95.9mg)、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (150mg)、トリエチルアミン (0.106ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキ

サフルオロホスフェート(337mg)より表題化合物(79.7mg, 56.3%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=7.2Hz), 2.49-2.52 (6H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=5, 7Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=6.0Hz), 8.20 (1H, m), 9.24 (1H, brs), 10.05 (1H, s), 10.30 (1H, s).

(実施例 1 2 4) N-(2-クロロ-4-{2-[3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ウレア(100mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(146mg)、トリエチルアミン(0.103ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(328mg)より表題化合物(90.1mg, 62.4%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.22-2.40 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55-7.70 (2H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.13 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

(実施例 1 2 5) N-[2-クロロ-4-(2-{3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレア(100mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(151mg)、トリエチルアミン(0.107ml)、

(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (339mg) より表題化合物 (79.7mg, 55.8%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.58 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.22-2.48 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.12 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.30 (1H, brs).

(実施例 126) N-[2-クロロ-4-(2-{3-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア (100mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (151mg)、トリエチルアミン (0.107ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (339mg) より表題化合物 (70.9mg, 48.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, m), 1.55 (2H, m), 2.46 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.23 (3H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2, 5.6Hz), 6.92 (1H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.60-7.65 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, m), 8.07 (2H, m), 9.14 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例 127) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(ピリジン-2-イル)マロナミド

N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド (70.0mg)、2-アミノピリジン (16.4mg)、トリエチルアミン (0.0363ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリ

アゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフル  
 オロホスフェート (116.0mg) より表題化合物 (11.9mg, 14.3%) を淡褐色固体として  
 得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.61 (2H, m),  
 5 6.60 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (2H, m), 8.10  
 (2H, m), 8.33 (1H, m), 8.70 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.68 (1H, s).

(実施例 128) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボ  
 ニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(チオフェン-2  
 -イル) マロナミド

10 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリ  
 ジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (70.0mg)、チオフェン-2  
 -イルアミン (69.4mg)、トリエチルアミン (0.097ml)、(1H-1, 2, 3-ベン  
 ゾトリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキ  
 15 サフルオロホスフェート (77.0mg) より表題化合物 (50.1mg, 59.5%) を白色粉末と  
 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 3.52 (2H,  
 m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=1.2, 3.6Hz), 6.86 (1H, dd,  
 J= 3.6, 5.6Hz), 6.97 (1H, dd, J=1.2, 5.6Hz), 7.19 (2H, m), 7.47 (1H, d,  
 J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 13.2Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, s),  
 20 10.54 (1H, brs), 11.40 (1H, brs).

(実施例 129) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボ  
 ニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-メチル-N'-フ  
 エニルマロナミド

25 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリ  
 ジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (70.0mg)、メチルフェニル  
 アミン (0.0283ml)、トリエチルアミン (0.0243ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾ



トリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (77.0mg) より表題化合物 (45.4mg, 53.1%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.44 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.12 (2H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 10.39 (1H, brs).

(実施例 130) N- {4- [6- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

N- {4- [6- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル} マロニック アシド (36.0mg)、4-フルオロフェニルアミン (0.014ml)、トリエチルアミン (0.013ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (42.2mg) より表題化合物 (33.2mg, 74.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

(実施例 131) N- (4-フルオロフェニル) -N' - (3-フルオロ-4- [6- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル) マロナミド

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (50mg)、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (93.5mg)、トリエチルアミン (0.066ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフル

オロホスフェート(210mg)より表題化合物(68.0mg, 86.7%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.32-3.48 (4H, m), 3.49 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.63 (2H, dd, J=5,9Hz), 7.77 (1H, m), 8.39 (1H, s), 9.39 (1H, brs), 10.26 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

(実施例 1 3 2) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ] ピリミジン (50mg)、N-(2, 4-ジフルオロフェニル) マロニック アシド (102mg)、トリエチルアミン (0.066ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(210mg)より表題化合物(74.3mg, 91.4%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.41 (4H, brs), 3.58 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

(実施例 1 3 3) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[6-(3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル} マロナミド

1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-6-イル]-3-ジメチルウレア (30mg)、N-(2, 4-ジフルオロフェニル) マロニック アシド (66.5mg)、トリエチルアミン (0.043ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(137mg)より表題化合物(5.4mg, 10.7%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.58 (2H, s), 7.09 (1H, m),

7.25-7.42 (4H, m), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.57 (1H, brs),  
10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

(実施例 134) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(6-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (30mg)、トリエチルアミン (0.021ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (66mg) より表題化合物 (31.0mg, 71.4%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.96 (2H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.02 (2H, m), 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, m), 8.76 (1H, brs), 9.20 (1H, brs).

(実施例 135) N-(4-{6-[([1, 4']ビピペリジニル-1'-カルボニル)アミノ]ピリミジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

[1, 4']ビピペリジニル-1'-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (43mg)、10%パラジウム炭素 (21mg) より [1, 4']ビピペリジニル-1'-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミドを粗生成物として得た。これと、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (38mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロ

ホスフェート(85mg)より表題化合物(28.8mg, 50.2%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.38-1.78 (5H, m),  
1.90 (2H, m), 2.44-2.62 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.14 (2H, m),  
7.05 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.44 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.60  
(1H, s), 7.70 (1H, m), 8.34 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 594  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 136) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン(30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(31mg)、トリエチルアミン(0.016ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(69mg)より表題化合物(22.6mg, 51.3%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.56 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.58 (1H, m), 6.96-7.10 (4H, m), 7.33 (1H, m), 7.44-7.66 (5H, m), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.98-9.18 (2H, m).

(実施例 137) N-(4-{2-[(1, 4')ビピペリジニル-1'-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン(30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(30mg)、トリエチルアミン(0.021ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウ

ム ヘキサフルオロホスフェート(67mg)より表題化合物 (37.9mg, 86.9%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.35-1.75 (5H, m), 1.85 (2H, m), 2.36-2.54 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 4.09 (2H, m), 5 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 6.94-7.10 (4H, m), 7.30 (1H, m), 7.45-7.64 (5H, m), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.01 (2H, brs).

(実施例 138) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

10 [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミックアシドフェニルエステル(60mg)、N,N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1,3-ジアミン(98.6mg)より3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物(69mg)を10%パラジウム炭素(72mg)を用いて接触水素添加反応を行  
15 い、3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物(63.5mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(67mg)、トリエチルアミン(0.048ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(151mg)  
20 より表題化合物(37.9mg, 86.9%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.78 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.60-2.73 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.48 (2H, brs), 6.55 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=3.2, 5.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.21 (2H, brs).

25 (実施例 139) N-{4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マ

ロナミド

N- {4- [6- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -  
3-フルオロフェニル} マロニック アシド (36.0mg)、4-フルオロフェニルアミ  
ン (0.014ml)、トリエチルアミン (0.013ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリア  
ゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオ  
5 ロホスフェート (42.2mg) より表題化合物 (33.2mg, 74.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17  
(1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70  
10 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

(実施例 140) 1- (4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル)  
チオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) -3-ジエチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.20-3.60 (4H, m),  
3.84 (2H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ),  
15 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
8.16 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.37 (1H, s).

(実施例 141) 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオ  
ウレイド] フェノキシ} -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル  
アミノ] ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (3H, s), 2.40-2.45 (4H, m), 3.49-3.54 (4H,  
m), 3.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.99-7.07 (2H, m), 7.20-7.60  
20 (7H, m), 7.68 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
8.51 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 561  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(実施例 142) 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオ  
ウレイド] フェノキシ} -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) カルボニル

アミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.50-1.90 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz), 10.54 (1H, s), 11.90 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例 1 4 3) 4- { 3-クロロ-4- [ 3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ } -2- (エトキシカルボニルアミノ) ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 3.84 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.28-7.40 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=5.6Hz), 10.23 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.39 (1H, s).

(実施例 1 4 4) 4- { 3-メトキシ-4- [ 3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ } -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.35 (1H, s).

(実施例 1 4 5) 4- { 3-メトキシ-4- [ 3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ } -2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.23 (1H, brs), 7.30-7.45 (6H, m), 7.59 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz).

(実施例 1 4 6) 4- { 4- [ 3- ( 2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェニル} アミノ- 6- [(ピロリジン- 1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80-2.00 (4H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.65 (1H, s), 10.31 (1H, s).

(実施例 1 4 7) 2- [(ジメチルアミノ) カルボニルアミノ] - 4- { 2-フルオロ- 3- [ 2- (tert-ブチル) アセチルチオ] ウレイドフェノキシ} ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (9H, s), 2.38 (2H, s), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.94 (1H, s), 11.47 (1H, s), 12.72 (1H, s).

(実施例 1 4 8) 1- { 4- [ 3-クロロ- 4- ( 3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン- 2-イル} - 3- [ 3- (モルホリン- 4-イル) プロピル] ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.27-2.36 (6H, m), 3.16 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.09 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例 1 4 9) 1- { 4- [ 3-クロロ- 4- ( 3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン- 2-イル} - 3- [ 3- ( 1-メチルピペラジン- 4-イル) プロピル] ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.29 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16



(1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 596 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 150) 1 - { 4 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 3 - フェニルアセチルチオウ  
レイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - ( 3 - ジエチルアミノプロピル  
5 ) ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (2H, m), 2.44  
(6H, m), 3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.98 (1H,  
d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.47  
(1H, d, J=2.8 Hz), 8.09 (3H, m), 9.19 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H,  
10 brs).

ESI-MS (m/z) : 569 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 151) 3 - [ 4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル) アセ  
チル] チオウレイド } フェノキシ) ピリジン - 2 - イル ] - 1, 1 - ジメチルウレ  
ア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.00 (6H, s), 3.71 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0,  
5.6Hz), 7.03 (2H, m), 7.06-7.24 (5H, m), 7.32 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.60 (1H,  
d, J=2.0Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz).

(実施例 152) 1 - ( 4 - { 3 - クロロ - 4 - [ 3 - ( 2 - フェニルアセチル  
20 ) チオウレイド ] フェノキシ } ピリジン - 2 - イル ) - 3 - エチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12 (2H, m), 3.82  
(2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz),  
7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m),  
9.13 (1H, s), 11.89 (1H, s), 12.38 (1H, s).

(実施例 153) モルホリン - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 3 - メチル - 4 - ( 3  
25 - フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル } アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.22 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.55 (4H, m),

3.75 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.23 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 512 [M+Na]<sup>+</sup>.

5 (実施例 1 5 4) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, m), 3.73 (2H, s),  
10 6.44 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz),  
7.24-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 10.50 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 533 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (実施例 1 5 5) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-ジフルオロマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.94 (6H, s), 6.90 (1H, m), 7.11 (1H, m),  
20 7.20-7.31 (4H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.20 (1H, m), 11.05 (1H, s), 11.14 (1H, s).

ESI Mass: 488 [M+1]<sup>+</sup>

(実施例 1 5 6) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)オキザラミド

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.91 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (6H, s), 3.65 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, m), 7.10-7.40 (8H, m), 7.59 (1H, br), 7.65 (1H,

s), 7.77 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.34 (1H, brs).

(実施例 1 5 7) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ジメチルアミノ)カルボ  
ニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(3-フェニルプロ  
ピル)オキサミド

5 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.96 (2H, quint, J=7.2Hz), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (6H, s), 3.42 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.40 (8H, m), 7.53 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.32 (1H, s).

(実施例 1 5 8) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(ピロ  
リジン-1-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-2-トリフ  
10 ルオロメチルフェニル)マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.88 (4H, m), 3.37 (4H, m), 3.49 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.94 (2H, m), 7.10 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.81 (1H, s), 9.21 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 546 [M+H]<sup>+</sup>, 568 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 1 5 9) N-{4-[2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)ピリジ  
ン-4-イルオキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル}-N'-(4-フルオ  
15 ロフェニル)マロナミド

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.78 (4H, m), 1.23 (1H, m), 3.56 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.16 (2H, m), 7.49-7.63 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.03 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.90 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 517 [M+H]<sup>+</sup>, 539 [M+Na]<sup>+</sup>.

25 (実施例 1 6 0) N-{2-クロロ-4-[2-(3-シクロプロピルウレイド  
)ピリジン-4-イルオキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロ

ナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.42 (2H, m), 0.61-0.64 (2H, m),  
2.53-2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, m),  
7.14-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61-7.64 (3H, m), 8.01 (1H, d,  
J=9.2Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 9.03 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.30 (1H, s).

(実施例 161) N-(2-クロロ-4-{2-[(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.55-7.72 (3H, m), 7.96 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6Hz), 9.71 (1H, d, J=12Hz), 10.32 (1H, brs), 10.52 (1H, s).

(実施例 162) N-シクロプロピル-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.65 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, d, J=4.0Hz), 8.69 (1H, s), 10.41 (1H, brs).

(実施例 163) N-{4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-メチル-N'-フェニルマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 7.10-7.30 (4H, m), 7.32 (1H, brs), 7.38-7.45 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 10.40 (1H, brs).

(実施例 164) N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボ  
ニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-メチル-N'-  
フェニルマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.21 (5H, brs), 3.25-3.55  
(4H, m), 7.10-7.55 (8H, m), 7.68 (1H, m), 8.39 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 10.19  
(1H, brs).

(実施例 165) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(ピロ  
リジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン-4-イルアミノ} フェニル) マ  
ロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.45  
(2H, s), 6.47 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.70 (5H, m), 7.83 (1H, d,  
J=6.0Hz), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.23 (1H, s).

(実施例 166) 1-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオ  
ウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル}-3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル) ウレア

[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] カルバミ  
ック アシド フェニルエステル (190mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2ml)  
に溶解させた後、4-アミノ-1-メチルピペリジン (176mg) -N,N-ジメチル  
ホルムアミド (3ml) を加え、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥した。溶媒留去して、1-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)  
ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (200mg)  
を粗精製物として得た。この粗精製物 (200mg) をメタノール (5ml) -テトラヒ  
ドロフラン (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (109mg)  
を加えた。系内を水素置換して一晩攪拌後、系内を窒素置換した。触媒をろ過後

、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル（2.5ml）-ヘキサン（5.0ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア（183mg）を粗精製物として得た。

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド（36.6mg）にチオシアン酸カリウム（53.8mg）とアセトニトリル（3ml）を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチル（20ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）を加え30分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去してフェニルアセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。

1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア（50mg）をエタノール（1ml）に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸（64.6mg）を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン（1.5ml）溶液を加え4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（30ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル）により精製後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（0.5ml）-ヘキサン（2.0ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物（13.5mg, 18.1%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.62 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.80 (1H, m), 6.27 (1H, s), 7.20 (1H, m), 7.25-7.52 (6H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, brs), 8.38

(1H, s), 8.73 (1H, brs), 8.96 (1H, m), 12.47 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 538 [M+H]<sup>+</sup>.

製造例 29 に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

(製造例 29) 3- [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-  
2-イル] -1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

(3-フルオロ-4- {2- [3-メチル-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバミック アシド ベンジルエステル (38.7 mg) をテトラヒドロフラン (1.5 ml) とメタノール (1.5 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (16 mg) を加えた。反応系内を水素置換し、室温で5時間攪拌した。触媒をろ別した後、触媒をメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物の表題化合物 (28.5 mg) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z) : 374 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 29-1) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-  
カルボキシリック アシド メチルエステル 二塩酸塩

4-クロロピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル (30 g) と2-フルオロ-4-ニトロフェノール (41.2 g) をクロロベンゼン (24 ml) に溶解させ、これを窒素雰囲気下120℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、メタノール (100 ml) を加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチル (300 ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml) で分配した。分取した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、飽和食塩水 (150 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣にエタノール (200 ml) を加え、30分間攪拌した。固体をろ取した後、得られたろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC、SIL-60-400/230W、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた固体を上記固体と合わ

せることにより 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル (20.0 g、40.0%) を淡褐色固体として得た。

上記精製物 (9.90 g) をメタノール (340 ml) とテトラヒドロフラン (340 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気攪拌下、20%水酸化パラジウム炭素 (2.4 g) を加え、反応系内を水素置換し、16時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液に 4N塩酸-酢酸エチル (4.18 ml) を加えた後、減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物 (11.5 g) を淡黄色固体として得た。

E S I - M S (m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>

(製造例 29-2) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル (11.5 g) をアセトン (340 ml) と水 (170 ml) に溶解させた。その後、反応液に炭酸水素ナトリウム (17.3 g) を加え、氷水浴冷却下、ベンジル クロロホルメート (9.79 ml) を加え、15分間攪拌した。反応液を室温まで昇温した後、2時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、ベンジル クロロホルメート (2.45 ml) をさらに加え、18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル (500 ml) と飽和食塩水 (200 ml) を加えて分配した。分取した有機層を水 (100 ml)、飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体に酢酸エチル (50 ml) とヘキサン (30 ml) を加え、懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (9.6 g、70.6%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.95-4.10 (3H, m), 5.23 (2H, m), 6.84 (1H, m), 7.00 (1H, m)



), 7. 1 1 (2H, m), 7. 3 4-7. 5 0 (5H, m), 7. 5 6 (1H, m), 7. 6 2 (1H, m), 8. 5 9 (1H, m).

(製造例 29-3) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-カルボキシリック アシド

5 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル (10. 7 g) をメタノール (450 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解させた後、水 (75 ml) と水酸化リチウム (1. 36 g) を加え、室温で1時間攪拌した。1 N塩酸 (100 ml) を加えた後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル (500 ml)  
10 ) を加えて分配後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水とヘキサンで洗浄した後、通気乾燥した。ここで得られたろ液の有機層を水 (100 ml × 2)、飽和食塩水 (200 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体を水とヘキサンで洗浄し、通気乾燥した。この固体を先に得られた固体と合わせ、60℃で一晩乾燥することにより、表題化合物 (9. 53 g、92. 3%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3. 32 (1H, br s), 5. 19 (2H, s), 7. 21 (1H, m), 7. 25-7. 58 (8H, m), 7. 64 (1H, d, J=12. 8 Hz), 8. 59 (1H, d, J=5. 6 Hz), 10. 18 (1H, br s).

20 (製造例 29-4) [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] カルバミックアシド tert-ブチルエステル

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-カルボキシリック アシド (500 mg) を tert-ブチルアルコール (5 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に室温でトリエチルアミン (0. 457 ml)、ジフェニルホスホリル アジド (0. 310 ml) を加え、1. 5時間攪拌

した。反応液を30℃まで昇温させ1時間攪拌した後、40℃で45分間攪拌した。その後、反応液を50℃まで昇温させ30分間攪拌した後、反応液を60℃まで昇温させ30分間攪拌した。反応液を70℃まで昇温させ30分間攪拌した後、80℃で30分間攪拌した。反応液を90℃まで昇温させ1.5時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却し15時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で分配した。有機層を水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=3：2)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル(3ml)とヘキサン(3ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物(277mg、46.6%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (9H, s), 5.22 (2H, s), 6.46 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, br s), 6.99–7.14 (2H, m), 7.28–7.48 (7H, m), 7.52 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 476 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

(製造例29-5) [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミックアシドベンジルエステル

4N塩酸-酢酸エチル溶液(30ml)に、氷水浴冷却下で[4-(4-ベンジロキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミックアシドtert-ブチルエステル(510mg)を加えた。反応液を室温まで昇温させた後、16時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(10ml)と5N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、30分間攪拌した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：2)により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(4 ml)とヘキサン(6 ml)を加えて析出している固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物(46.6 mg, 11.7%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.35 (2H, br s), 5.19 (2H, m), 6.14 (1H, br s), 6.69 (1H, m), 7.30–7.52 (6H, m), 7.66 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.97 (1H, m), 10.24 (1H, br s).

(製造例29-6) (3-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバミック アシド ベンジルエステル

[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミック アシド ベンジルエステル(41 mg)を窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン(0.0485 ml)とクロロギ酸フェニル(0.0545 ml)を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。反応液にメチル-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン(0.0675 ml)を加え、20時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30 ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 ml)で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 ml)、水(20 ml)、飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝2：3～1：5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表題化合物(38.7 mg, 65.7%)を無色油状物として得た。

ESI-MS (neg.) ( $m/z$ ): 506  $[\text{M-H}]^-$ .

製造例 1 1 8 に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

(製造例 1 1 8) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸

エチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)  
5 ピリジン-2-カルボキシレート (7. 5 1 g) をエタノール (1 0 0 m l)、水  
(2 0 m l) に懸濁させ、室温で水酸化リチウム (6 5 7 m g) を加えた。反応液  
を室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷下で攪拌し、ここに 1 N 塩酸 (6 0 m l)  
を加えた。5 分間攪拌後、反応液を濃縮した。濃縮後、反応液中に析出した結晶を  
ろ取し、この結晶を水で洗浄した。結晶を酢酸エチル-テトラヒドロフランに溶解  
10 し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の溶液を減圧濃縮した。得られ  
た沈殿をヘキサンに懸濁させて、これをろ取した。この固体を乾燥し、淡黄色固体  
として表題化合物 (5. 0 4 g, 7 2. 0 %) を得た。

(製造例 1 1 8-1) エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロピリジン-2-カルボキシリック アシド (3 9. 4 g) と塩化チオニ  
15 ル (6 4 m l) の混合物を窒素雰囲気下 1 0 0 °C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を  
室温まで冷却した。これを減圧濃縮し、トルエンで共沸した。氷冷攪拌しているエ  
タノールにこの残渣を少しずつ加えた。反応液を室温で 2 5. 5 時間攪拌した。反  
応液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エ  
チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
20 乾燥後の有機層を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (3 8. 8 g、8 3.  
6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 4 6 (3 H, t,  $J=7. 2 \text{ Hz}$ ), 4. 5 0 (2 H, q,  $J=7. 2 \text{ Hz}$ ), 7. 4 9 (1 H, d,  $J=2. 0, 5. 2 \text{ Hz}$ ), 8. 1 5 (1 H, d,  $J=2. 0 \text{ Hz}$ ), 8. 6 7  
25 (1 H, d,  $J=5. 2 \text{ Hz}$ ).

(製造例 1 1 8-2) エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピ

リジン-2-カルボキシレート

エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (19.4 g) に 3-フルオ  
ロ-4-ニトロフェノール (24.7 g)、クロロベンゼン (7.0 ml) を加え  
、これを窒素雰囲気下 120℃ で 4 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した  
5 。ここに酢酸エチル (400 ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (400 ml) を  
加え、これを室温で 27 時間攪拌した。攪拌を止め、水層を分離した。有機層に再  
び飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、これを室温で 2 日間攪拌した。攪拌を止め、  
水層を分離した。水層を酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を合わせ、  
これを飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減圧  
10 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸  
エチル=2:1~1:1~酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油  
状物として表題化合物 (12.9 g、40.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.97–7.01  
15 (2H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, m), 8.76 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 329  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 118-3) エチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-  
20 ーフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシ  
レート (8.56 g) のエタノール (150 ml) 溶液に 20% 水酸化パラジウム  
炭素 (1.0 g) を入れ、水素雰囲気下室温で反応液を 9.5 時間攪拌した。触媒  
をろ別した。ろ液に 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (14 ml) を加え、これを濃縮し  
25 た。乾固する前に濃縮を止めた。これに水 (75 ml)、アセトン (150 ml)  
、炭酸水素ナトリウム (11.8 g) を加えた。これを氷冷下で攪拌し、ベンジル

オキシカルボニル クロリド (6.00 ml) を加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 1 ~ 1: 2 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた固体にヘキサンを加え、固体を懸濁させた。しばらく静置した後、上清をピペットで取り除いた。この残渣を乾燥して、淡黄色固体として表題化合物 (7.51 g, 65.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (3H, m), 4.45–4.52 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.87–6.92 (2H, m), 6.99 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.35–7.45 (6H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, m), 8.60 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

製造例 119-1 に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

(製造例 119-1) ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート

4N塩酸-酢酸エチル溶液 (120 ml) 氷浴上で冷却した。ここに攪拌下、tert-ブチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート (3.92 g) を加え、氷浴上で10分間攪拌した。その後、反応液を室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 ml) を加え、分配した。水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒 (5: 1) に懸濁させた。結晶をろ取、ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒 (5: 1) で洗浄した。これを室温で吸引乾燥し、淡黄色結晶として表題化合物 (2.93 g, 95.9%) を得た。

(製造例 119-3) tert-ブチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバメート

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド (5.04 g) の tert-ブタノール (50 ml) 懸濁液に、室温で、トリエチルアミン (4.6 ml) を加えて攪拌した。ここに室温でジフェニルホスホリル アジド (3.13 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。その後、90℃で30分、100℃で4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに、酢酸エチル (25 ml) を加え、氷冷下、反応液を30分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを室温で1時間通気乾燥し、無色結晶として表題化合物 (3.92 g、65.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 5.17 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.2, 11.2 Hz), 7.35-7.42 (6H, m), 7.70 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.53 (1H, s), 9.83 (1H, s).

(実施例 167) 4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (40 mg) をエタノール (1 ml) に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸 (22.3 mg) を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート (34.1 mg) -アセトニトリル (0.5 ml×3) を加え、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液 (20 ml) を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (33.5 mg, 61.8%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22–1.50 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.25 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.89 (2H, m), 7.08–7.55 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 8.41 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 564  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 167-1) 4-(アゼチジン-1-イル)-1-ベンジルピペリジン二塩酸塩

アゼチジン塩酸塩 (2.35 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (3.51 ml) を加えた。ここに 1-ベンジル-4-ピペリドン (3.71 ml)、酢酸 (2.29 ml) を加え、氷冷浴上で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.36 g)、ジクロロエタン (60 ml) を加え、室温で 3.3 時間攪拌した。反応液に、発泡が収まるまで炭酸ナトリウムを加え、その後、水 (50 ml)、酢酸エチル (300 ml)、飽和食塩水 (50 ml) を加えて分配した。水層を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、淡褐色油状物を得た。これをジエチルエーテル (20 ml) –ヘキサン (20 ml) に溶解し、4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (11 ml)



)を加えた。析出した固体をろ取、ヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色固体として表題化合物の粗生成物 (6.55 g、定量的)を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 231  $[M+H]^+$ .

(製造例 167-2) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン 二塩酸塩

4-(アゼチジン-1-イル)-1-ベンジルピペリジン 二塩酸塩の粗生成物 (6.55 g) の2-プロパノール (50 ml) -水 (50 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (600 mg) を加え、水素雰囲気下室温で23時間攪拌した。触媒をろ別、2-プロパノールで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣にエタノール (10 ml) -ヘキサン (50 ml) を加えて沈殿を懸濁させた。これをろ取し、10 ml のエタノールで洗浄した。ろ取した沈殿を通気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (4.26 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.80 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.86-3.12 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.60 (1H, m), 4.22 (4H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 141  $[M+H]^+$ .

(製造例 167-3) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (200 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.278 ml)、クロロギ酸フェニル (0.176 ml) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml)、水 (50 ml) で分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml)、4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン二塩酸塩 (681 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。反応

液を1 N水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml)、酢酸エチル (100 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表題化合物の粗精製物 (364 mg) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 417  $[M+H]^+$ .

(製造例 167-4) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド (6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) アミド (364 mg) のメタノール溶液 (20 ml) に、10%パラジウム炭素 (85 mg) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈した。固体をろ取、ジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (160 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.15 (1H, m), 3.05 (6H, m), 3.79 (2H, m), 5.38 (2H, m), 6.37 (1H, dd,  $J=2.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=2.4, 13.2\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, m), 7.22 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 9.71 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 387  $[M+H]^+$ .

(実施例 168) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド

5      ) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

ベンジル [4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カル  
ボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメ  
ート (128 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム  
炭素 (26.2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別  
、テトラヒドロフラン (4 ml) で洗浄した。このうちの7 ml を乾固直前まで濃  
縮した。この残渣のエタノール (3.0 ml) 溶液に、室温で2-フェニルアセチ  
ルイソチオシアネート (32.8 mg) のトルエン (3.0 ml) 溶液を加え、室  
温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム  
水溶液 (30 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノ  
ール=20:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣をLC-MSにて精製  
した。目的物画分を濃縮後、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに  
分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体に  
ヘキサンを加え、これを懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄した。これを通  
気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (8.9 mg、12.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.16 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.91  
(2H, m), 3.30 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.09 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.97 (1H, m), 7  
.05 (1H, dd, J=2.4, 10.8 Hz), 7.26-7.35 (6H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.27 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 563 [M+H]<sup>+</sup>, 585 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例168-1)    ベンジル    (4-{2-[ (4-アゼチジン-1-イルピ

ペリジーン-1-カルボニル) アミノ] ピリジーン-4-イルオキシ} -2-フルオロ  
フェニル) カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジーン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (103mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に、室  
5 温でトリエチルアミン (0.0814ml)、クロロギ酸フェニル (0.0641  
ml) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN,N-ジメ  
チルホルムアミド (3.0ml)、トリエチルアミン (1.0ml)、4-(アゼチ  
ジーン-1-イル) ピペリジン 二塩酸塩 (24.9mg) を加え、室温で10.5時  
間攪拌した。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、酢酸エチル (1  
10 00ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノ  
ール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合  
物 (128mg、84.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.01  
(2H, m), 3.18 (4H, m), 3.90 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 5.8Hz), 6.84-6.89 (3H, m), 6.99 (1H, s), 7.33-7.41 (5H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.8Hz), 8.11 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 520 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例169) 4-ジメチルアミノピペリジーン-1-カルボキシリック アシ  
ド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキ  
シ] ピリジーン-2-イル} アミド

ベンジル (4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジーン-1-カルボニル) ア

ミノ] ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル) カルバメート (101 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム炭素 (21.2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒドロフラン (4 ml) で洗浄し、4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミドのテトラヒドロフラン溶液 (14 ml) を得た。このうちの7 ml を乾固直前まで濃縮した。この残渣のエタノール (3.0 ml) 溶液に、室温で2-フェニルアセチル イソチオシアネート (26.4 mg) のトルエン (3.0 ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製した。得られた固体をヘキサンに懸濁させてろ取した。これをヘキサンで洗浄した。これをLC-MS (溶出液; アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸系) にて精製した。目的物画分を濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮し、白色粉末として表題化合物 (8.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.47 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.47 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.20 (2H, m), 6.40 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=2.6, 11.0\text{ Hz}$ ), 7.26-7.36 (6H, m), 7.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 169-1) 4-ジメチルアミノ-1-ベンジルピペリジン 二塩酸塩  
ジメチルアミン 塩酸塩 (11.0 g) のジクロロエタン (300 ml) 懸濁液に  
1-ベンジル-4-ピペリドン (20 ml)、酢酸 (6.15 ml) を加え、氷冷  
浴上で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34.3 g)  
5 を加え、氷浴上 20 分間攪拌した後、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水 (2  
00 ml) を加えた。さらにここに炭酸ナトリウムを水層が弱アルカリ性となるま  
で加えて、室温で 10 分間攪拌した。これを分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。  
集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。  
残渣にジエチルエーテル (100 ml)、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (59.5  
10 ml) を加えた。これをジエチルエーテル (50 ml)、ヘキサン (50 ml) で  
希釈後、固体をろ取した。ろ取した固体をジエチルエーテルで洗浄した。これを通  
気乾燥し、淡褐色固体として表題化合物の粗生成物 (30.0 g) を得た。

E S I - M S (m/z): 219 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 169-2) 4-ジメチルアミノピペリジン 二塩酸塩

4-ジメチルアミノ-1-ベンジルピペリジン 二塩酸塩粗生成物 (30.0 g)  
15 の 2-プロパノール (300 ml) - 水 (300 ml) 溶液に 10% パラジウム炭  
素 (2.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 22 時間攪拌した。触媒をろ別し、2  
-プロパノールで洗浄した。ろ液を濃縮した。得られた結晶をエタノール (50 ml)  
1) に懸濁させた。これをジエチルエーテル (50 ml) で希釈した。結晶をろ取  
20 し、これをメタノール (10 ml) で洗浄した。これを通気乾燥し、無色結晶とし  
て表題化合物 (16.4 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.94-2.05  
(2H, m), 2.35 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.06-3.16  
(2H, m), 3.52-3.62 (3H, m).

(製造例 169-3) ベンジル (4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジ  
ン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニ

ル) カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (103mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.0814ml)、クロロギ酸フェニル (0.0641  
 5 ml) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮したものに、N,N-ジメチルホルムアミド (3.0ml)、トリエチルアミン (1.0ml)、4-ジメチルアミノピペリジン 二塩酸塩 (235mg) を加え、室温で攪拌した。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、酢酸エチル (100ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧  
 10 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (101mg, 68.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27–1.55  
 15 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.34 (1H, m), 2.87 (2H, m), 4.09–4.15 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 6.85–6.93 (3H, m), 7.06 (1H, brs), 7.33–7.41 (4H, m), 7.51 (1H, brs), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 530  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例170) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

25 窒素雰囲気下、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (70

. 3 mg) をエタノール (2 ml) に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸 (43.7 mg) を加え 5 分間攪拌した。ここに 0.24 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (1.02 ml) を加え、17.5 時間攪拌した。その後、反応液に 0.24 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.3 ml) をさらに加え、30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:8) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1 ml) とヘキサン (2 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (39.4 mg, 36.8%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.73 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.17-7.42 (5H, m), 7.69 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 8.35 (1H, m), 8.48 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 570 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 171) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (89.3 mg)



をエタノール (2 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸 (55.3 mg) を加え 5 分間攪拌した。次いで、0.24 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.4 ml) を加え、1 時間攪拌した。その後、反応液に 0.24 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.4 ml) をさらに加え、1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=8:1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (0.5 ml) とヘキサン (4.0 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (24.9 mg, 18.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.38 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.71 (2H, brs), 4.12 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.16–7.50 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 172) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル) アセチル クロライド (58 mg) にチオシアン酸カリウム (65.3 mg) とアセトニトリル (4 ml) を加え、6

0℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチル（30 ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加え30分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）、水（20 ml）、飽和食塩水（20 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物の2-（4-フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。

4-（アゼチジン-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（70 mg）をエタノール（2 ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸（43 mg）を加え5分間攪拌した。ここに2-（4-フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート-アセトニトリル（0.5 ml×3）を加え2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（30 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）、水（20 ml）、飽和食塩水（20 ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：5）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（0.5 ml）とヘキサン（4 ml）を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物（36.9 mg, 37.8%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23–1.40 (2H, m), 1.63–1.84 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.25 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.20 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.80–4.00 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.18–7.50 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, br s), 12.38 (1H,

b r s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 582  $[M+H]^+$ .

(実施例 173) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック  
 アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)  
 5 )アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

窒素雰囲気下、(4-フルオロフェニル)アセチルクロライド (345 mg) にチ  
 オシアン酸カリウム (388 mg) とアセトニトリル (20 ml) を加え、60℃  
 にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮した後、得  
 られた残渣にトルエン (10 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml)  
 10 を加えて20分間攪拌し、0.2M 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイ  
 ソチオシアネート-トルエン溶液を調製した。

粗精製物の4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックア  
 シド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]ア  
 ミド (88.4 mg) をエタノール (3 ml) に懸濁させた後、D-10-カンフ  
 15 ァースルホン酸 (51.3 mg) を加え5分間攪拌した。ここに0.2M 2-(  
 4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (1.3 ml  
 ) を加え62時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナト  
 リウム水溶液 (20 ml) を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
 液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナ  
 トリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラム  
 20 クロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸  
 エチル=1:9) により精製した。目的物画分を濃縮した後、得られた残渣にジエ  
 チルエーテル (1 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ  
 取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (44.7 mg, 34%) を淡桃  
 25 色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (2H, m

), 1. 8 1 (4H, m), 1. 9 7 (2H, m), 2. 2 4 (1H, m), 2. 5 9 (4H, m), 3. 0 4 (2H, m), 3. 7 1 (2H, b r s), 4. 0 3 (2H, m), 7. 1 2 (2H, m), 7. 1 8-7. 3 2 (3H, m), 7. 3 3-7. 4 6 (2H, m), 7. 6 3 (1H, m), 7. 8 6 (1H, d d, J=2. 4, 11. 6 Hz), 8. 3 3 (1H, m), 8. 4 8 (1H, b r s), 12. 3 8 (1H, b r s).

ESI-MS (m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 173-1) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (150 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (6 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0. 251 ml) とクロロギ酸フェニル (0. 226 ml) を加えた。反応液を室温に戻し、30 分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン (370 mg) -N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) を加えた後、15. 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加えて分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1: 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより、粗精製物の 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (88. 4 mg) を淡黄色油状物として得た。

上記粗精製物 (88. 4 mg) にメタノール (6 ml) とテトラヒドロフラン (6

m l) を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (128 mg) を加えた。反応系内を水素置換して 3 時間攪拌した後、反応系内を窒素置換した。触媒をろ過した後、エタノールで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s s i a N H、溶出液 ; 酢酸エチル : エタノール = 19 : 1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (88.4 mg) を黄色油状物として得た。E S I - M S (m/z) : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 174) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、室温で 2-(4-フルオロフェニル) アセトアミド (282 mg) に 1, 2-ジクロロエタン (20 ml) を加えた。反応液を攪拌下で、110℃まで昇温させた後、反応液にオギザリルクロライド (0.201 ml) を加え、14.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮した。

窒素雰囲気下、得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (4.5 ml) を加えた後、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (245 mg) - N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml × 3) を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s s i a N H、溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 5 ~ 1 : 8) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (3.0 ml) とヘキサン (3.0 ml) を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (171

. 2 mg、48.3%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44–1.66 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.93 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.01 (2H, m), 6.23 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.02–7.40 (4H, m), 7.21–7.34 (3H, m), 7.55–7.66 (2H, m), 7.94–8.13 (2H, m), 10.55 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 579  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 175) 3-[6-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

ベンジル N-(2-フルオロ-4-{6-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート (189 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (104 mg) を加え、水素雰囲気下で10時間攪拌した。触媒をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、3-[6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア粗体を無色油状物として得た [ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ].

3-[6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア粗体と (+)-10-カンファースルホン酸 (86.2 mg) のエタノール (2.5 ml) 溶液に2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.2 M, 3.4 ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a N H、溶出液；酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2.0 ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (21.0 mg、10%) を白色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64–1.72 (2H, m), 1.74–1.88 (2H, m), 2.04–2.16 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.86–2.98 (5H, m), 3.72 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.95–7.05 (2H, m), 7.09–7.15 (2H, m), 7.20–7.40 (3H, m), 7.62 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.35–8.42 (2H, m), 8.48 (1H, br s), 12.32 (1H, br s).

(製造例 175-1) 4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

15 窒素雰囲気下、2,6-ジクロロピリミジン (5.0 g) と 3-フルオロ-4-ニトロフェノール (6.11 g) を室温にて 1-メチル-2-ピロリジノン (25 ml) に溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン (6.81 ml) を加えて 50 °C にて 13 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を水、1N 水酸化ナトリウム水溶液、水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル (25 ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (2.61 g、30%) を白色結晶として得た。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (30 ml) を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取り、ジエチルエーテル (5 ml x 2) で洗浄し、通気乾燥することにより表題化合物 (3.98 g、44%) を白色結晶として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.09 (1H,

s), 7.14 (1H, m), 7.20 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 8.62 (1H, s).

(製造例 175-2) 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-クロロピリミジン

- 5 室温にて4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (9.726 g) をエタノール (100 ml) - N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させた後、水 (50 ml)、塩化アンモニウム (20 g)、電解鉄粉 (10 g) を加えて100℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。セライトを通じて不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (8.204 g、95%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.76 (2H, br), 6.74-6.90 (4H, m), 8.60 (1H, s).

15 (製造例 175-3) 4-アミノ-6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリミジン

- 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-クロロピリミジン (2.25 g) をテトラヒドロフラン (25 ml)、7Nアンモニア-メタノール溶液 (50 ml) に溶解させ、封管中、130℃で3日間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで一度再抽出した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 3 ~ 酢酸エチル) により精製し、表記化合物 (0.73 g、35%) を紫色固体として得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.69 (2H, br), 4.81 (2H, br), 5.80 (1H, s), 6.70-6.86 (3